

乳腺癌腋窝淋巴结微转移的预后与治疗探讨

王立军 唐 蔚 李智宇 张懿敏 孙圣荣 涂 毅

摘 要 **目的** 探讨乳腺癌腋窝淋巴结孤立肿瘤细胞(ITC)和微小转移(N_1mi)患者的预后及治疗方式选择,为该类患者的临床治疗决策提供理论参考。**方法** 回顾性分析 SEER 数据库中 2010~2014 年间 6274 例 ITC 及 12158 例 N_1mi 乳腺癌患者的临床病理资料及随访结果,选取同时期淋巴结阴性(N_0)和宏转移(N_1)的乳腺癌患者作为对照,对 4 组间总体生存率(OS)、乳腺癌特异性生存率(BCSS)以及预后危险因素进行分析。**结果** ITC 组与 N_0 组预后无差异,而 N_1mi 患者的 OS 和 BCSS 较 N_0 组差($P < 0.05$),ITC 组与 N_1mi 组预后均好于 N_1 组($P < 0.05$)。在 N_1mi 组中,接受保乳手术联合放疗的患者 OS 和 BCSS 优于接受乳房全切术的患者(P 均 < 0.05)。 N_1mi 组中当肿瘤直径 $\leq 20mm$ 时,接受化疗与不化疗患者的 OS 和 BCSS 相似($P = 0.535, P = 0.433$);当肿瘤直径 $> 20mm$ 时,化疗组 OS、BCSS 明显优于未化疗组(P 均 < 0.05)。**结论** ITC 和 N_0 患者预后相似,治疗方式选择相同。 N_1mi 较 N_0 患者预后差,治疗上需更加积极。对于 N_1mi 患者,手术方式选择保乳手术联合放疗优于乳房切除术,而术后是否辅助化疗与肿瘤直径有关,对于肿瘤直径 $> 20mm$ 患者,可通过化疗治疗来提高生存率。

关键词 淋巴结微小转移 孤立肿瘤细胞 乳腺癌

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.009

Outcomes and Treatment of Isolated Tumor Cells and Micrometastases in Breast Cancer. Wang Lijun, Tang Wei, Li Zhiyu, et al. Department of Breast and Thyroid Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate outcomes and treatment of patients with isolated tumor cells (ITC) or micrometastases (N_1mi) in breast cancer and provides theoretical reference for clinical treatment decision. **Methods** Retrospective analysis of clinical and pathological data and follow-up results of 6274 cases of ITC and 12158 cases of N_1mi breast cancer in the SEER database from 2010 to 2014 was performed. Breast cancer patients with negative lymph node (N_0) and macro metastasis (N_1) were selected as the comparison. The total survival rate (OS) and specific survival rate (BCSS) between four groups were analyzed. **Results** The prognosis did not differ between N_0 and ITC groups. However, N_1mi patients had a worse OS and BCSS compared with N_0 patients (both $P < 0.05$). In N_1mi group, patients receiving breast conserving surgery (BCS) plus radiotherapy (R) had better OS and BCSS than those receiving mastectomy (both $P < 0.05$). When tumor size $\leq 20mm$, whether patients receiving chemotherapy or not, they had similar OS and BCSS ($P = 0.535, P = 0.433$, respectively). However, when tumor size $> 20mm$, patients receiving chemotherapy had more favorable OS and BCSS compared to those not receiving chemotherapy (both $P < 0.05$). **Conclusion** The prognosis of patients in ITC group and N_0 group was similar, and the treatment method was the same. The prognosis of N_1mi patients was poor. For N_1mi patients, the choice of breast preservation surgery combined with radiotherapy was superior to mastectomy. Whether or not postoperative chemotherapy in patients with N_1mi was related to the size of the tumor. For patients with tumor size $> 20mm$, the survival rate can be improved by chemotherapy treatment.

Key words Micrometastases; Isolated tumor cells; Breast cancer

乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态是判断预后及指导辅助治疗的关键因素之一^[1]。多年来,前哨淋巴结活检(SLNB)和免疫组织化学(IHC)的出现提高了孤立肿瘤细胞(ITC)和微小转移(N_1mi)的检测阳性率,使得发现腋窝淋巴结微转移的可能性增加^[2,3]。ITC 定义为单个细胞或最大径 $\leq 0.2mm$ 的小细胞簇

或单张组织切片不连续或接近连续的细胞簇 ≤ 200 个细胞。 N_1mi 定义为肿瘤病灶最大径 $> 0.2mm$, 但 $\leq 2.0mm$, 或单张组织切片不连续,或接近连续的细胞簇 > 200 个细胞^[4]。

对于乳腺癌腋窝淋巴结微转移的临床意义及其处理方式在国际上仍存在争议。一项大型队列研究报道 ITC 和 N_1mi 是乳腺癌的独立危险预后因素,这类患者可从辅助治疗中获益^[5]。而另一些研究表明,ITC 和 N_1mi 患者预后与淋巴结阴性(N_0)患者相似,可能无法从辅助治疗中获益^[6,7]。本研究探讨了

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81502665);
中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2042019kf0102)

作者单位:430060 武汉大学人民医院乳腺甲状腺外科

通讯作者:涂毅,主任医师,副教授,电子信箱:xijun19@163.com

乳腺癌 ITC 和 N₁mi 患者的预后及治疗方式选择,为乳腺癌腋窝淋巴结微转移患者的临床处理决策提供理论参考依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取 SEER 数据库中 2010 ~ 2014 年间乳腺癌腋窝淋巴结微转移患者作为研究对象,排除男性乳腺癌、组织病理学诊断为原位癌、腋窝淋巴结宏转移(>4 枚)以及随访不明的患者,选取同时期淋巴结阴性(N₀)和宏转移(N₁)的乳腺癌患者作为对照,收集患者临床病理资料和随访信息。

2. 临床信息:包括诊断年龄(<35 岁、35 ~ 49 岁、50 ~ 64 岁、≥65 岁)、组织学分类(浸润性导管癌、浸润性小叶癌、浸润性导管混合小叶癌、其他浸润性癌)、组织分级、肿瘤直径(≤10mm、11 ~ 20mm、21 ~ 30mm、31 ~ 40mm、41 ~ 50mm、51 ~ 60mm、 > 60mm)、淋巴结状态(N₀、ITC、N₁mi、N₁)、远处转移状态。亚型分为 HR + HER - 2 -、HR + HER - 2 +、HR - HER - 2 + 和三阴型。治疗方式包括手术(乳房全切术、保乳)、放疗、化疗等。总体生存率(OS)和乳腺癌特异

性生存率(BCSS)是两个主要的事件终点。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,采用 χ^2 检验进行统计描述,采用多因素 COX 比例风险回归评估患者预后,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床病理特征:选取 2010 ~ 2014 年间符合纳入标准的乳腺癌腋窝淋巴结微转移患者共 18432 例,其中 ITC 组 6274 例,N₁mi 组 12158 例,对照组中 N₀ 组纳入 194434 例患者,N₁ 组纳入 53850 例患者,中位随访时间为 27 个月(表 1)。ITC 及 N₁mi 组患者肿瘤直径较对照组更大,且病理分化程度更差。4 组中接受治疗的患者比例均与淋巴结转移有关。乳房切除术分别在 N₀、ITC、N₁mi 和 N₁ 患者中占比为 35.1%、49.5%、51.1% 和 50.9%。腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)分别占 12.3%、16.1%、39.2% 和 55.9%,化疗分别占 25.7%、37.1%、51.0% 和 67.5%。

表 1 不同亚组患者的临床病理学特征[$n(\%)$]

临床病理特征	N ₀	ITC	N ₁ mi	N ₁	P
<i>n</i>	194434	6274	12158	53850	
年龄(岁)					
<35	2538(1.3)	106(1.7)	276(2.3)	1675(3.1)	0.000
35 ~ 49	30595(15.7)	1322(21.1)	2669(22.0)	13177(24.5)	
50 ~ 64	71573(36.8)	2439(38.9)	4921(40.5)	21232(39.4)	
≥65	89728(46.1)	2407(38.4)	4292(35.3)	17766(33.0)	
组织类型					0.000
导管型	144155(74.1)	4076(65.0)	9233(75.9)	41229(76.6)	
小叶型	17067(8.8)	1137(18.1)	1166(9.6)	4617(8.6)	
混合型	10005(5.1)	473(7.5)	863(7.1)	3252(6.0)	
其他	23207(11.9)	588(9.4)	896(7.4)	4752(8.8)	
组织学分级					0.000
高分化	52507(27.0)	1262(20.1)	2290(18.8)	6304(11.7)	
中分化	81536(41.9)	3036(48.4)	5829(47.9)	22070(41.0)	
低分化	50066(25.7)	1736(27.7)	3655(30.1)	21744(40.4)	
未分化	651(0.3)	17(0.3)	24(0.2)	236(0.4)	
不详	9674(5.0)	223(3.6)	360(3.0)	3496(6.5)	
肿瘤直径(mm)					0.000
≤10	69014(35.5)	1391(22.2)	1898(15.6)	4379(8.1)	
11 ~ 20	72859(37.5)	2256(36.0)	4794(39.4)	14737(27.4)	
21 ~ 30	30500(15.7)	1396(22.3)	3015(24.8)	13909(25.8)	
31 ~ 40	10479(5.4)	533(8.5)	1139(9.4)	7377(13.7)	
41 ~ 50	4721(2.4)	267(4.3)	537(4.4)	4367(8.1)	
51 ~ 60	2531(1.3)	195(3.1)	335(2.8)	2851(5.3)	
>60	3592(1.8)	220(3.5)	413(3.4)	5095(9.5)	
不详	738(0.4)	16(0.3)	27(0.2)	1135(2.1)	

续表 1

临床病理特征	N ₀	ITC	N ₁ mi	N ₁	P
远处转移					0.000
无	190938(98.2)	6241(99.5)	12009(98.8)	48004(89.1)	
有	3496(1.8)	33(0.5)	149(1.2)	5846(10.9)	
手术方式					0.000
全切	68289(35.1)	3106(49.5)	6218(51.1)	27429(50.9)	
保乳	115644(59.5)	3134(50.0)	5861(48.2)	18234(33.9)	
未行手术	10137(5.2)	31(0.5)	76(0.6)	8015(14.9)	
不详	364(0.2)	3(0.0)	3(0.0)	172(0.3)	
淋巴结手术方式					0.000
未行手术	28237(14.5)	38(0.6)	32(0.3)	8161(15.2)	
前哨淋巴结活检	141221(72.6)	5200(82.9)	7299(60.0)	15127(28.1)	
腋窝淋巴结清扫	23979(12.3)	1010(16.1)	4770(39.2)	30078(55.9)	
不详	997(0.5)	26(0.4)	57(0.5)	484(0.9)	
放射治疗					0.000
无	90749(46.7)	3105(49.5)	5668(46.6)	19520(36.2)	
有	89906(46.2)	2934(46.8)	5938(48.8)	25390(47.1)	
不详	13779(7.1)	235(3.7)	552(4.5)	8940(16.6)	
化学药物治疗					0.000
无	144511(74.3)	3947(62.9)	5962(49.0)	17493(32.5)	
有	49923(25.7)	2327(37.1)	6196(51.0)	36357(67.5)	
分子分型					0.000
HR+/HER-2-	137657(70.8)	4638(73.9)	9036(74.3)	33894(62.9)	
HR+/HER-2+	15937(8.2)	677(10.8)	1151(9.5)	6905(12.8)	
HR-/HER-2+	6409(3.3)	198(3.2)	390(3.2)	3324(6.2)	
三阴型	19916(10.2)	419(6.7)	895(7.4)	6561(12.2)	
不详	14515(7.5)	342(5.5)	686(5.6)	3166(5.9)	
生存状态					
存活	182656(93.9)	6028(96.1)	11487(94.5)	47225(87.7)	
死亡	11778(6.1)	246(3.9)	671(5.5)	6625(12.3)	
乳腺癌	4813(2.5)	101(1.6)	350(2.9)	47225(87.7)	
其他	6965(3.6)	145(2.3)	321(2.6)	4764(8.8)	
平均生存时间(月)	27.00	29.00	29.00	27.00	

N₀. 无淋巴结转移;ITC. 孤立肿瘤细胞;N₁mi. 微小淋巴结转移;N₁. 淋巴结宏转移;HR. 激素受体;HER-2. 人类表皮生长因子 2

2. 生存分析:通过多因素风险回归模型发现,ITC 组患者的预后与 N₀ 组患者相似(OS, $P=0.848$,aHR = 1.013;BCSS, $P=0.385$,aHR = 1.097)。然而与 N₀ 组患者比较,N₁mi 组患者具有更差的 OS 和 BCSS(OS, $P=0.000$,aHR = 1.427;BCSS, $P=0.000$,aHR = 1.799,图 1)。在 N₁mi 组,肿瘤直径、组织分级、远处转移和乳腺亚型均与预后相关(表 2),肿瘤越大、分级越高、伴远处转移其预后往往更差;而分子分型中 HR+/HER-2-、HR+/HER-2+ 和 HR-/HER-2+ 预后相似,三阴型乳腺癌合并 N₁mi 患者的预后最差。(OS: $P=0.000$,AHR = 2.741;BCSS: $P=0.000$,AHR = 3.398)。

3. 治疗方式:对 N₁mi 患者进行多因素分析,手

术方面接受保乳手术联合放疗治疗的 N₁mi 患者与接受乳房切除术的患者比较,OS 和 BCSS 较高,预后较好(OS: $P=0.000$,aHR = 0.514;BCSS: $P=0.000$,aHR = 0.461)。辅助治疗方面接受化疗的患者 OS 比未化疗的患者好($P=0.000$,AHR = 0.703)。但就 BCSS 而言,化学药物治疗和放射治疗还不是影响预后的因素($P=0.495$, $P=0.500$)。在 N₁mi 组中,当肿瘤直径≤20mm 时,化疗组与未化疗组患者的 OS 和 BCSS 相似(P 分别为 0.535、0.433,图 2);然而当肿瘤直径>20mm 时,接受化疗的患者较未接受化疗的患者预后更好(OS: $P=0.000$,aHR = 0.596;BCSS: $P=0.049$,aHR = 0.730,图 3)。

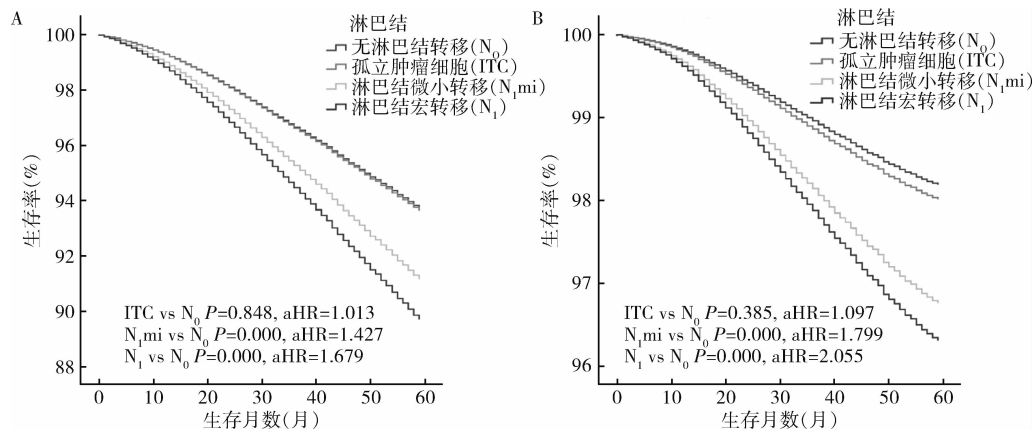


图 1 不同亚组患者的预后分析

A. 总生存率; B. 特异性生存率

表 2 N_{1mi} 患者总体生存率和特异性生存率的危险因素分析

临床病理特征	总生存率		特异性生存率	
	aHR (95% CI)	P	aHR (95% CI)	P
年龄 (岁)				
< 35	1		1	
35 ~ 49	0.945 (0.489 ~ 1.826)	0.866	0.856 (0.439 ~ 1.673)	0.650
50 ~ 64	1.169 (0.616 ~ 2.220)	0.632	0.899 (0.468 ~ 1.726)	0.749
≥ 65	2.729 (1.440 ~ 5.171)	0.002	1.521 (0.785 ~ 2.947)	0.214
组织类型				
导管型	1		1	
小叶型	0.830 (0.626 ~ 1.100)	0.195	0.718 (0.453 ~ 1.137)	0.158
混合型	0.717 (0.493 ~ 1.044)	0.083	0.720 (0.407 ~ 1.272)	0.258
组织学分级				
高分化	1		1	
中分化	1.011 (0.783 ~ 1.306)	0.933	1.255 (0.766 ~ 2.058)	0.367
低分化	1.615 (1.226 ~ 2.126)	0.001	3.294 (2.010 ~ 5.399)	0.000
未分化	0.997 (0.301 ~ 3.295)	0.996	1.631 (0.753 ~ 3.534)	0.854
肿瘤直径 (mm)				
≤ 10	1		1	
11 ~ 20	1.338 (0.985 ~ 1.818)	0.062	1.280 (0.776 ~ 2.111)	0.333
21 ~ 30	1.684 (1.229 ~ 2.305)	0.001	1.790 (1.089 ~ 2.943)	0.022
31 ~ 40	2.603 (1.852 ~ 3.658)	0.000	2.895 (1.717 ~ 4.881)	0.000
41 ~ 50	2.325 (1.537 ~ 3.517)	0.000	2.924 (1.621 ~ 5.273)	0.000
51 ~ 60	2.346 (1.481 ~ 3.717)	0.000	3.571 (1.900 ~ 6.713)	0.000
> 60	3.120 (2.063 ~ 4.718)	0.000	4.739 (2.697 ~ 8.329)	0.000
远处转移				
无	1		1	
有	4.357 (3.106 ~ 6.113)	0.000	6.303 (4.272 ~ 9.300)	0.000
亚型				
HR + /HER - 2 -	1		1	
HR + /HER - 2 +	0.907 (0.661 ~ 1.246)	0.548	0.672 (0.417 ~ 1.083)	0.103
HR - /HER - 2 +	0.980 (0.639 ~ 1.502)	0.925	0.998 (0.589 ~ 1.690)	0.994
三阴性	2.741 (2.173 ~ 3.457)	0.000	3.398 (2.557 ~ 4.515)	0.000
治疗方式				
全切	1		1	
保乳 + 放疗	0.514 (0.387 ~ 0.683)	0.000	0.461 (0.317 ~ 0.670)	0.000
单纯保乳	1.220 (0.967 ~ 1.539)	0.093	1.074 (0.756 ~ 1.526)	0.689
淋巴结手术方式				
前哨淋巴结活检	1		1	
腋窝淋巴结清扫	1.108 (0.941 ~ 1.304)	0.218	1.398 (1.108 ~ 1.764)	0.005
放疗				
无	1		1	
有	0.980 (0.771 ~ 1.246)	0.871	1.108 (0.822 ~ 1.494)	0.500
化疗				
无	1		1	
有	0.703 (0.585 ~ 0.846)	0.000	0.912 (0.700 ~ 1.188)	0.495

N_{1mi}. 微小淋巴结转移; HR. 激素受体; HER - 2. 人类表皮生长因子 2

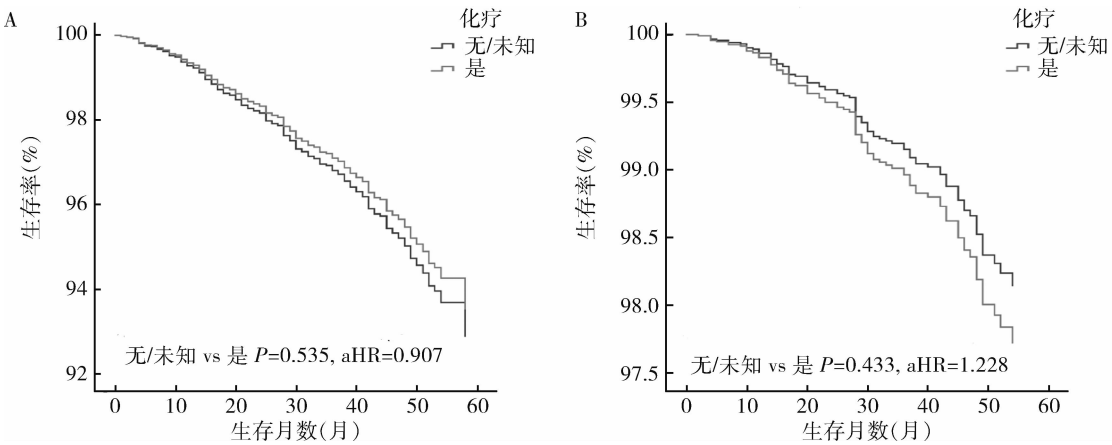


图 2 N_1mi 组患者肿瘤 $\leq 20mm$ 时化疗组与未化疗组的预后分析
A. 总生存率;B. 特异性生存率

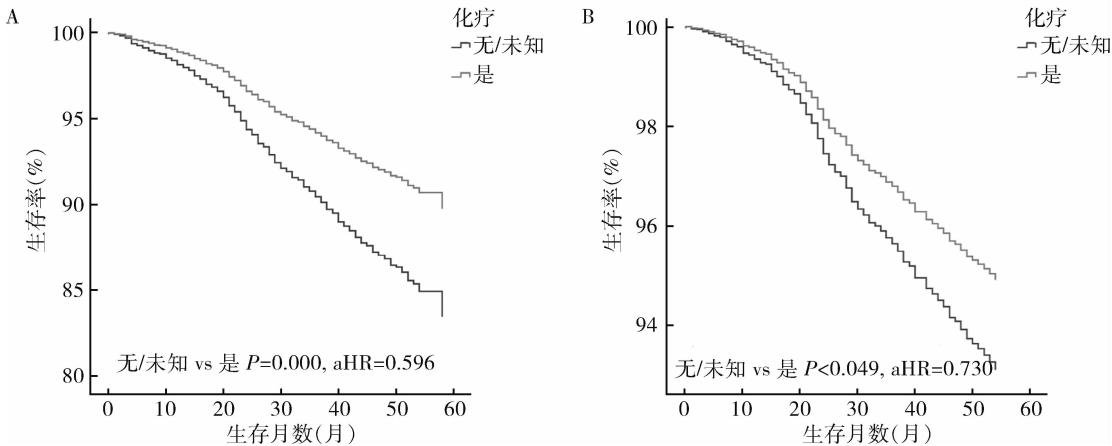


图 3 N_1mi 组患者肿瘤 $> 20mm$ 时化疗组与未化疗组的预后分析
A. 总生存率;B. 特异性生存率

讨 论

腋窝淋巴结微转移患者的预后究竟与淋巴结无转移者相似还是更差,在国内外仍存有争议。一些研究表明 ITC 是乳腺癌患者的不良预后因素^[8,9]。其中一项研究显示 ITC 患者的 5 年乳腺癌特异性病死率和 5 年远处转移率均增加^[8]。本研究结果显示,ITC 患者和淋巴结阴性患者的预后相似,ITC 不是乳腺癌的预后指标,这与国内的文献报道相一致^[10,11]。不同的研究结果可能需要增加随访时间来进一步验证。同时有研究认为 ITC 不是真正的转移性疾病,而只是外伤性上皮细胞移位的结果^[12,13]。

腋窝淋巴结的 N_1mi 分期是乳腺癌预后的重要预测因素。本研究结果显示 N_1mi 患者的预后比 N_1 患者好,但比 ITC 患者及 N_0 患者预后差,这与两项大型队列研究 NSABP 试验 B-32 和 Mirror 研究结果相似,因此腋窝淋巴结的微小转移 N_1mi 与早期乳腺癌

无病生存率的降低有关^[9,14]。ITC 和 N_1mi 均属于淋巴结微转移但患者预后却不相同,这可能因为淋巴结的肿瘤负荷是一个连续变量,预后与淋巴结的肿瘤负荷有关,肿瘤负荷越多预后越差。

本研究结果表明,ITC 和 N_0 患者的预后相似,但 N_1mi 患者预后更差,因此对待 N_1mi 患者的治疗应更加积极,选择更恰当的治疗方式。在 N_1mi 组中,保乳手术联合放疗比乳腺全切患者的预后要好,原因可能为保乳手术的患者术后往往联合了放疗,这可能改善了预后^[15]。因此 N_1mi 患者手术方式选择上,当有保乳指征时更建议选择保乳手术。

Mirror 研究显示, N_1mi 的乳腺癌患者在接受辅助化疗时 5 年无病生存率 (DFS) 显著提高。而另一项大型队列研究报告指出, N_1mi 患者比 N_0 病患者在更大程度上受益于激素治疗,而化疗几乎没有什么益处^[16]。本研究结果显示 N_1mi 患者是否需要化疗与

肿瘤的直径有关,肿瘤 >20mm 时 N₁mi 患者接受化疗后能改善患者的预后,而肿瘤 ≤20mm 时化疗并不能改善患者生存。因此建议根据 N₁mi 患者的肿瘤直径进行分层指导不同的辅助化疗策略:当肿瘤 ≤20mm 考虑到化疗的不良反应及化疗并不能改善患者的生存,不推荐行化学辅助治疗;当肿瘤 >20mm 时,患者接受化疗后的预后有改善,能从辅助化疗中获益,因此更推荐术后行辅助化疗。当然,术后辅助治疗策略的制定往往是多因素决定的,比如肿瘤的分型等,因此需更多的前瞻性研究来提供参考。

本研究通过大样本回顾性分析表明了 ITC 对乳腺癌的预后价值不大,但 N₁mi 是乳腺癌预后的危险因素。对于 N₁mi 患者选择保乳手术联合放疗可能是一种更优的手术方式,而肿瘤 >20mm 时术后更建议行化疗。本研究的局限性在于回顾性分析导致的选择偏倚,同时缺少内分泌治疗及靶向治疗的相关信息。因此今后仍需开展更多的前瞻性研究,从而为乳腺癌腋窝淋巴结微转移的患者制定更优化的诊疗策略。

参考文献

- 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: 927 - 933
- van der Heiden - van der Loo M, Bezemer PD, Hennipman A, *et al.* Introduction of sentinel node biopsy and stage migration of breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*,2006,32: 710 - 714
- 苗茁,张静波,张红战,等.前哨淋巴结活检及微转移检测对乳腺癌的临床诊疗价值[J]. *实用癌症杂志*,2018,33(12):1950 - 1952
- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, *et al.* Breast cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*,2017,doi: 10.3322/caac.21393
- de Boer M, van Deurzen CH, van Dijk JA, *et al.* Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2009,361: 653 - 663
- van der Heiden - van der Loo M, Schaapveld M, Ho VK, *et al.* Outcomes of a population - based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes[J]. *Ann Oncol*,2013,24: 2794 - 2801
- Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, *et al.* Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study[J]. *Ann Surg Oncol*,2011,18: 1657 - 1664
- Leidenius MH, Vironen JH, Heikkilä PS, *et al.* Influence of isolated tumor cells in sentinel nodes on outcome in small, node - negative (pT1N0M0) breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2010,17: 254 - 262
- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, *et al.* Effect of occult metastases on survival in node - negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2011,364: 412 - 421
- 王仲照,王年昌,黄文婷,等.乳腺癌前哨淋巴结微转移的临床意义及治疗方法[J]. *中华普通外科杂志*,2017,32(6): 488 - 492
- 吴秋林,印国兵.乳腺癌前哨淋巴结微转移的研究进展[J]. *现代医药卫生*,2017,33(8):1182 - 1185
- Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*,2006,24: 2013 - 2018
- Diaz NM, Cox CE, Ebert M, *et al.* Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes[J]. *Am J Surg Pathol*,2004,28: 1641 - 1645
- Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population - based analysis[J]. *Ann Surg Oncol*,2007,14: 3378 - 3384
- 王玉洁,陈佳艺.符合 ACOSOG Z0011 研究标准乳腺癌的放疗问题[J]. *中国实用外科杂志*,2018,38(11):1270 - 1276
- Schröder L, Fricker R, Stein RG, *et al.* Evaluation of sentinel lymph node biopsy prior to axillary lymph node dissection: the role of isolated tumor cells/micrometastases and multifocality/multicentricity - a retrospective study of 1214 breast cancer patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2018,297(6):1509 - 1515

(收稿日期:2019-03-03)

(修回日期:2019-05-08)

(接第 88 页)

- 黄海峰,毕鸣晔,胡君,等.贻贝黏蛋白的生物特性及在皮肤色素痣激光术后创面的临床应用[J]. *中华损伤与修复杂志:电子版*,2016,11(1):49 - 52
- 殷雨林,邓建华,王小磊.贻贝黏蛋白纤维素敷料用于慢性溃疡临床观察[J]. *智慧健康*,2016,10:79 - 89
- Kim BJ, Cheong H, Choi ES, *et al.* Accelerated skin wound healing using electrospun nanofibrous mats blended with mussel adhesive protein and polycaprolactone[J]. *J Biomed Mater Res A*,2017,105(1): 218 - 225
- Rechenchoski DZ, Faccin - Galhardi LC, Linhares REC, *et al.* Herpesvirus: an underestimated virus [J]. *Folia Microbiol*,2017,62(2):151 - 156
- Lee S, Ives AM, Bertke AS. Herpes simplex virus 1 reactivates from autonomic ciliary ganglia independently from sensory trigeminal ganglia to cause recurrent ocular disease[J]. *J Virol*,2015,89(16):8383 -

8391

- 兰晶,杨阳,齐瑞群,等.单纯疱疹病毒的致病特点及人体抗单纯疱疹病毒免疫[J]. *国际皮肤性病学期刊*,2016,42(6):468 - 471
- 刘媛媛,杨占秋.抗疱疹病毒药物的研究[J]. *医学新知杂志*,2014,24(3):150 - 158
- Ahh JM, Lee JS, Um SG, *et al.* Mussel adhesive protein - conjugated vitronectin (fp - 151 - VT) induces anti - inflammatory activity on LPS - stimulated macrophages and UVB - irradiated keratinocytes[J]. *Immunol Invest*,2018,6:1 - 13
- 梁义,林有坤,梁铭,等.十二烷基硫酸钠抗 HSV - 2 效应的研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*,2007,23(3):202 - 205
- 王静,唐荣银,史俊南,等.十二烷基硫酸钠对人牙周膜细胞活性影响的实验研究[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*,2005,15(12): 657 - 659
- 黄祯祥. *医学病毒学基础及实验技术*[M]. 北京:科学出版社,1990:142 - 146

(收稿日期:2019-01-04)

(修回日期:2019-04-19)