



· 论 著 ·

乳腺癌内乳前哨淋巴结活检与患者预后的相关性研究

贾瑞杰^{1, 2}, 石志强^{1, 3}, 张琦¹, 逯永晋^{1, 2}, 郑峻升^{1, 2}, 孙菁^{1, 2}, 毕钊¹, 孙晓¹,王永胜¹, 邱鹏飞^{1, 2}

1. 山东第一医科大学附属肿瘤医院 (山东省肿瘤防治研究院、山东省肿瘤医院), 山东 济南 250117;

2. 山东第一医科大学 (山东省医学科学院), 山东 济南 250118;

3. 天津医科大学肿瘤医院, 天津 300000

[摘要] 背景与目的: 乳腺癌内乳前哨淋巴结活检术 (internal mammary sentinel lymph node biopsy, IMSLNB) 是区域淋巴结微创诊断技术, 可以提供准确的淋巴结分期并指导辅助治疗决策, 但其对患者预后的影响尚不明确, 导致临床应用一直存在争议。本研究旨在探讨IMSLNB在早期乳腺癌中的预后结果。方法: 本研究为单中心回顾性队列研究, 纳入了2016年1月1日—2021年12月31日于我院就诊的7 949例乳腺癌患者, 应用倾向性评分匹配后, 将患者分为IMSLNB组和no-IMSLNB组, 比较两组患者的预后情况, 主要研究终点为无病生存期 (disease-free survival, DFS), 次要研究终点为总生存期 (overall survival, OS)、无区域复发生存期 (regional recurrence-free survival, RRFs)、无局部复发生存期 (local recurrence-free survival, LRFS) 和无远处转移生存期 (distant metastasis-free survival, DMFS)。本研究经山东第一医科大学附属肿瘤医院临床研究伦理委员会批准 (编号: SDTHEC20130324)。结果: 990例患者纳入最终分析 (IMSLNB组330例, no-IMSLNB组660例), IMSLNB组54例患者发现IMSLN转移, IMSLNB转移率为16.4%; 其中47例伴腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 转移、7例仅IMSLN转移。中位随访时间41个月结果显示, IMSLNB组3年DFS (98.4% vs 94.2%, HR=0.509, 95% CI: 0.312~0.828, $P=0.007$) 和5年DFS (92.5% vs 87.3%, HR=0.214, 95% CI: 0.206~0.222, $P=0.011$) 均显著优于no-IMSLNB组, 但3年OS (99.1% vs 99.4%, HR=0.618, 95% CI: 0.231~1.655, $P=0.338$) 和5年OS (98.5% vs 99.1%, HR=0.52, 95% CI: 0.51~0.53, $P=0.392$) 差异无统计学意义。IMSLNB组3年RRFS显著优于no-IMSLNB组 (99.09% vs 97.73%, HR=0.066, 95% CI: 0.061~0.071, $P=0.048$), 但3年LRFS (99.70% vs 98.19%, HR=0.209, 95% CI: 0.201~0.217, $P=0.130$) 和DMFS (95.76% vs 96.06%, HR=0.865, 95% CI: 0.858~0.872, $P=0.820$) 在两组间差异均无统计学意义。DFS的探索性亚组分析显示, 诊断年龄 (≤ 50 岁)、绝经状态 (绝经前)、体重指数 (body mass index, BMI) (≤ 24)、淋巴管血管侵犯 (lymphatic vessel infiltration, LVI) (是)、肿瘤位置 (外侧)、分子分型 [激素受体阳性 (hormone receptor positive, HR⁺) /人表皮生长因子受体阴性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2⁻)]、病理学类型 (浸润性导管癌) 和ALN状态 (阳性) 各亚组患者可从IMSLNB显著获益 ($P < 0.05$)。结论: IMSLNB可以为早期乳腺癌患者提供更为准确的区域淋巴结分期, 优化辅助放疗策略从而改善患者的RRFS和DFS, 可作为区域淋巴结的微创分期技术推广应用。

[关键词] 乳腺癌; 内乳淋巴结; 前哨淋巴结活检; 个体化治疗; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.04.007

基金项目: 国家自然科学基金 (82172873), 国际 (地区) 合作与交流项目 (W2421095), 山东省泰山学者计划 (tsqn202211337), 济南市科技计划 (202430063)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: SDTHEC20130324。

知情同意: 已披露。

引用本文: 贾瑞杰, 石志强, 张琦, 等. 乳腺癌内乳前哨淋巴结活检与患者预后的相关性研究 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(4): 394-403.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82172873); International (Regional) Cooperation and Exchange Project (W2421095); Shandong Province Taishan Scholars Program of (tsqn202211337); Jinan Science and Technology Plan (202430063).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: SDTHEC20130324.

Informed consent: available.

Cite this article: JIA R J, SHI Z Q, ZHANG Q, et al. Research on the association of breast cancer patients' prognosis with internal mammary sentinel lymph node biopsy [J]. Chin Oncol, 2025, 35(4): 394-403.

Research on the association of breast cancer patients' prognosis with internal mammary sentinel lymph node biopsy JIA Ruijie^{1,2}, SHI Zhiqiang^{1,3}, ZHANG Qi¹, LU Yongjin^{1,2}, ZHENG Junsheng^{1,2}, SUN Jing^{1,2}, BI Zhao¹, SUN Xiao¹, WANG Yongsheng¹, QIU Pengfei^{1,2} [1. Shandong First Medical University Affiliated Tumor Hospital (Shandong Provincial Institute of Cancer Prevention and Treatment, Shandong Cancer Hospital), Jinan 250117, Shandong Province, China; 2. Shandong First Medical University (Shandong Provincial Academy of Medical Sciences), Jinan 250118, Shandong Province, China; 3. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300000, China]

Correspondence to: QIU Pengfei E-mail: qiupengfei2002@126.com

[**Abstract**] **Background and purpose:** Internal mammary sentinel lymph node biopsy (IMSLNB) is a minimally invasive diagnostic technique for regional lymph nodes in breast cancer, which can provide accurate lymph staging and guide adjuvant treatment decision, but its clinical application has been controversial. The purpose of this study was to investigate the prognosis of IMSLNB in early breast cancer. **Methods:** In this study, a retrospective cohort of 7 949 patients with breast cancer from January 1, 2016 to December 31, 2021 was analyzed. After applying propensity score matching, the patients were divided into IMSLNB group and no-IMSLNB group, and the regional recurrence-free survival (RRFS), local recurrence-free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of the two groups were compared. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Affiliated Tumor Hospital of Shandong First Medical University (approval number: SDTHEC20130324). **Results:** A total of 990 patients were included in the final analysis (330 in the IMSLNB group and 660 in the no-IMSLNB group). IMSLN metastasis was found in 54 patients in the IMSLNB group, including 47 patients with axillary lymph node (ALN) metastasis and 7 patients with IMSLN metastasis only. The IMSLN transfer rate was 16.4%. The median follow-up of 41 months showed that the IMSLNB group demonstrated better 3-year DFS [98.4% vs 94.2%, hazard ratio (HR)=0.509; 95% CI: 0.312-0.828, $P=0.007$] and 5-year DFS (92.5% vs 87.3%, HR=0.214, 95% CI: 0.206-0.222, $P=0.011$) compared with no-IMSLNB group. However, no significant differences were observed in 3-year OS (99.1% vs 99.4%, HR=0.618, 95% CI: 0.231-1.655, $P=0.338$) or 5-year OS (98.5% vs 99.1%, HR=0.52, 95% CI: 0.51-0.53, $P=0.392$) between the two groups. The 3-year RRFS in the IMSLNB group was better compared with the no-IMSLNB group (99.09% vs 97.73%, HR=0.066; 95% CI: 0.061-0.071, $P=0.048$), while no significant differences were observed in 3-year LRFS (99.70% vs 98.19%, HR=0.209; 95% CI: 0.201-0.217, $P=0.130$) or DMFS (95.76% vs 96.06%, HR=0.865, 95% CI: 0.858-0.872, $P=0.820$) between the two groups. The exploratory subgroup analysis of DFS revealed that patients in the following subgroups could significantly benefit from IM-SLNB ($P<0.05$): diagnosis age (≤ 50 years), premenopausal status, BMI (≤ 24), lymphovascular invasion (LVI, present), tumor location (lateral), molecular subtype [hormone receptor positive (HR⁺) / human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2⁻)], histological type (invasive ductal carcinoma), and axillary lymph node status (positive). **Conclusion:** IMSLNB can provide more accurate regional lymph node staging for early breast cancer, help optimize adjuvant radiotherapy strategies, and improve patients' DFS and RRFS. It can be promoted as a minimally invasive staging technique for regional lymph nodes.

[**Key words**] Breast cancer; Internal mammary lymph nodes; Sentinel lymph node biopsy; Individualized therapy; Prognosis

根据《2022年全球癌症统计》报告，全球新发癌症病例估计为2 000万例，其中231万为女性乳腺癌，乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤，也是癌症死亡的主要原因^[1]。区域淋巴结状态是乳腺癌重要的分期依据，对患者预后评估和治疗决策具有重要参考价值；内乳淋巴结（internal mammary lymph node, IMLN）和腋窝淋巴结（axillary lymph node, ALN）同是乳腺淋巴引流的“第一站”淋巴结，其诊断和处理一直是乳腺癌的研究热点^[2]。

IMLN的外科处理始于20世纪40~50年代的乳腺癌扩大根治术，但当时的数据显示额外的区域处理在增加损伤的同时并未改善患者的生存情况^[3]。前哨淋巴结活检术（sentinel lymph node biopsy, SLNB）标志着乳腺癌区域淋巴结迈入微创诊疗时代，目前腋窝SLNB已被各大指南和专

家共识所推荐，临床医师对ALN的诊断与处理也逐渐接近个体化水平^[4-5]。然而，内乳前哨淋巴结活检术（internal mammary sentinel lymph node biopsy, IMSLNB）的临床应用一直存在争议，由于缺乏IMLN的组织学诊断依据，常导致乳腺癌分期不准确、治疗不足或过度^[6]。近年来相关研究^[7-8]显示，IMSLNB为乳腺癌患者提供更加准确的区域淋巴结分期，从而影响辅助治疗（尤其是放射治疗）决策。尽管这些发现显示出IMSLNB在临床上的积极意义，但IMSLNB在临床应用中所面临的主要挑战是缺乏随访数据来证实其对生存和预后的影响。目前尚缺乏IMSLNB在乳腺癌患者中的安全性和有效性的研究。

本研究通过倾向性评分匹配进行回顾性队列分析，旨在探讨IMSLNB对早期乳腺癌患者预后的影响，并对该技术的安全性进行评价。

1 资料和方法

1.1 研究设计和患者

本研究为单中心回顾性队列研究, 纳入了2016年1月1日—2021年12月31日来自山东第一医科大学附属肿瘤医院的7 949例乳腺癌患者。本研究的纳入标准为: ① 18~80岁女性患者; ② 疾病分期为I~III期的患者; ③ 接受乳腺癌手术(包括乳房切除术或保乳手术)的患者。排除标准为: ① 临床病理学资料不完整的患者; ② IMLN影像学异常的患者; ③ 术前远处转移的患者; ④ 炎性乳腺癌的患者; ⑤ 接受新辅助治疗的患者; ⑥ 导管原位癌患者; ⑦ 双侧乳腺癌患者; ⑧ 在外院接受乳腺癌手术的患者; ⑨ 既往恶性肿瘤史的患者; ⑩ 有胸部手术及放疗史的患者等。本研究经山东第一医科大学附属肿瘤医院临床研究伦理委员会批准(编号: SDTHEC20130324)。

1.2 内乳前哨淋巴结活检术

IMSLNB组患者在完成常规乳房手术后, 结合术前淋巴显像和术中 γ 探测仪定位IMSLN, 于胸骨旁相应肋间水平撑开胸大肌, 暴露肋间肌, 在放射性浓集处, 平行肋骨切开肋间肌, 取出IMSLN后送常规病理学检查^[9]。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer AJCC)第8版乳腺癌TNM分期系统进行病理学分期。术后辅助治疗方案均按照最新的美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南和St. Gallen共识, 并由主管医师决定。

1.3 随访

随访自手术当日开始, 至2023年12月31日结束。前3年每3~4个月随访1次, 第4~5年每半年随访1次, 第6年开始每年随访1次。研究期间终点事件的观察结果被记录为完整数据, 而其他原因导致的死亡、随访缺失或未能到达研究终点的死亡被记录为删失数据。随访方法包括门诊和住院患者病历复诊及电话随访。主要研究终点是无病生存期(disease-free survival, DFS), 次要终点为总生存期(overall survival, OS)、无区域复发生存期(regional recurrence-free survival, RRFS)、无局部复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)、无远处转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)。DFS定义为从手术日期到复发、转移和因乳腺癌死亡的时间。OS定义为从手术日期到因乳腺癌死亡或最后一次随访的时间。区域复发定义为同侧腋

窝、内乳或锁骨上淋巴结复发。局部复发定义为同侧胸壁或乳房手术部位复发。远处转移定义为肿瘤转移至对侧或远处器官。

1.4 统计学处理

本研究采用倾向性评分匹配的方法进行基线平衡匹配, 倾向性评分协变量包括诊断年龄、患侧、肿瘤位置、病理学类型、体重指数(body mass index, BMI)、淋巴管血管侵犯(lymphatic vessel infiltration, LVI)、绝经状态、分子亚型、肿瘤病理学分期和ALN状态。倾向性评分采用R软件MatchIt软件包进行逻辑回归分析, 采用不带卡钳值的1:2近邻匹配。匹配后, 各组样本的 $P>0.05$, 说明平衡性良好。匹配后IMSLNB组和非IMSLN组(no-IMSLN)组分别纳入330例和660例患者。

DFS、OS、RRFS、LRFS和DMFS采用Kaplan-Meier法估计生存曲线, 组间比较采用Log-rank检, 采用Cox比例风险模型估计风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI), 并进行单因素和多因素分析。分类变量比较采用 χ^2 或Fisher精确检验, 连续变量比较采用 t 检验。本研究采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用R 4.1.2和SPSS 26.0软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 患者临床病理学资料

本研究回顾性分析1 550例早期乳腺癌患者, 其中IMSLNB组335例(21.6%), no-IMSLNB组1 215例(78.4%)。倾向性评分匹配后, 最终纳入990例患者[100%女性, 中位年龄49岁, 四分位距(interquartile range, IQR) Q1~Q3为43~56岁], 其中IMSLNB组330例, no-IMSLNB组660例(图1)。倾向性评分匹配前后研究人群的人口学和临床特征详见表1。在倾向性评分匹配前, 两组患者诊断年龄、偏侧性、绝经状态和肿瘤病理学分期方面差异均无统计学意义, 肿瘤位置、组织病理学类型、BMI、LVI、亚型、ALN状态等方面差异均有统计学意义。匹配后, 两组在肿瘤位置、组织病理学类型、BMI、LVI、亚型、ALN状态等方面的差异均无统计学意义。

2.2 IMSLNB的转移状况及对淋巴分期和治疗决策的影响

IMSLNB组共检出567枚IMSLN, 中位IMSLN数目为1枚(1~5枚), 其中89枚IMSLN转移(15.7%, 89/567), 阳性IMSLN位于第一

至四肋间：第一肋间5.6%（5/89），第二肋间50.6%（45/89），第三肋间40.4%（36/89），第四肋间4.5%（4/89）。IMSLNB中位时间为7 min（3~25 min）。在IMSLNB过程中，并发症发生率为3.3%（11/330），其中4例发生胸膜点状损伤，术中使用OB胶黏合，术后X线检查未发现气胸；7例发生内乳血管损伤，术中均成功止血，术后未发生气胸及出血。

本研究IMSLNB组330例患者中，54例发现IMSLN转移，IMSLN转移率为16.4%（54/330），其中ALN阳性和阴性患者中IMSLN转移率分别为30.1%（47/156）和4.8%（7/147）。54例IMSLN阳性患者中，仅IMSLN转移7例，伴1~3枚ALN阳性13例（IMSLNB后由N1a期变为N1c期），伴4~9枚ALN阳性20例（IMSLNB后由N2a期变为N3b期），伴≥10枚ALN阳性14例（IMSLNB后由N3a期变为N3c期）；54例IMSLN阳性患者均接受包含内乳区淋巴结放疗（internal mammary lymph node-radioactive therapy, IMLN-RT）；276例IMSLN

阴性患者中，ALN阴性167例，伴1~3枚ALN阳性70例，伴4~9枚ALN阳性18例，伴≥10枚ALN阳性21例，所有IMSLN阴性患者未行内乳放疗。IMSLNB组和no-IMSLNB组IMLN-RT比例差异无统计学意义，但N0患者中IMSLNB组更多患者接受IMLN-RT（4.0% vs 0.0%），N3期患者中IMSLNB组接受IMLN-RT比例更低（40.0% vs 67.6%，表2）。

2.3 IMSLNB预后影响分析

本研究990例患者的中位（IQR的Q1~Q3）随访时间为41（30~57）个月，IMSLNB组为51（34~65）个月，no-IMSLNB组为37（28~51）个月；IMSLNB组失访率为3.6%（12/330），no-IMSLNB组为4.2%（28/660）。IMSLNB组复发转移率为5.5%（18/330），其中仅区域淋巴结复发1例，仅局部复发3例，远处转移14例；no-IMSLNB组复发转移率为8.0%（53/660），其中仅区域淋巴结复发12例，仅局部复发15例，远处转移26例。IMSLNB组死亡率为1.8%（6/330），no-IMSLNB组为1.7%（11/660）。

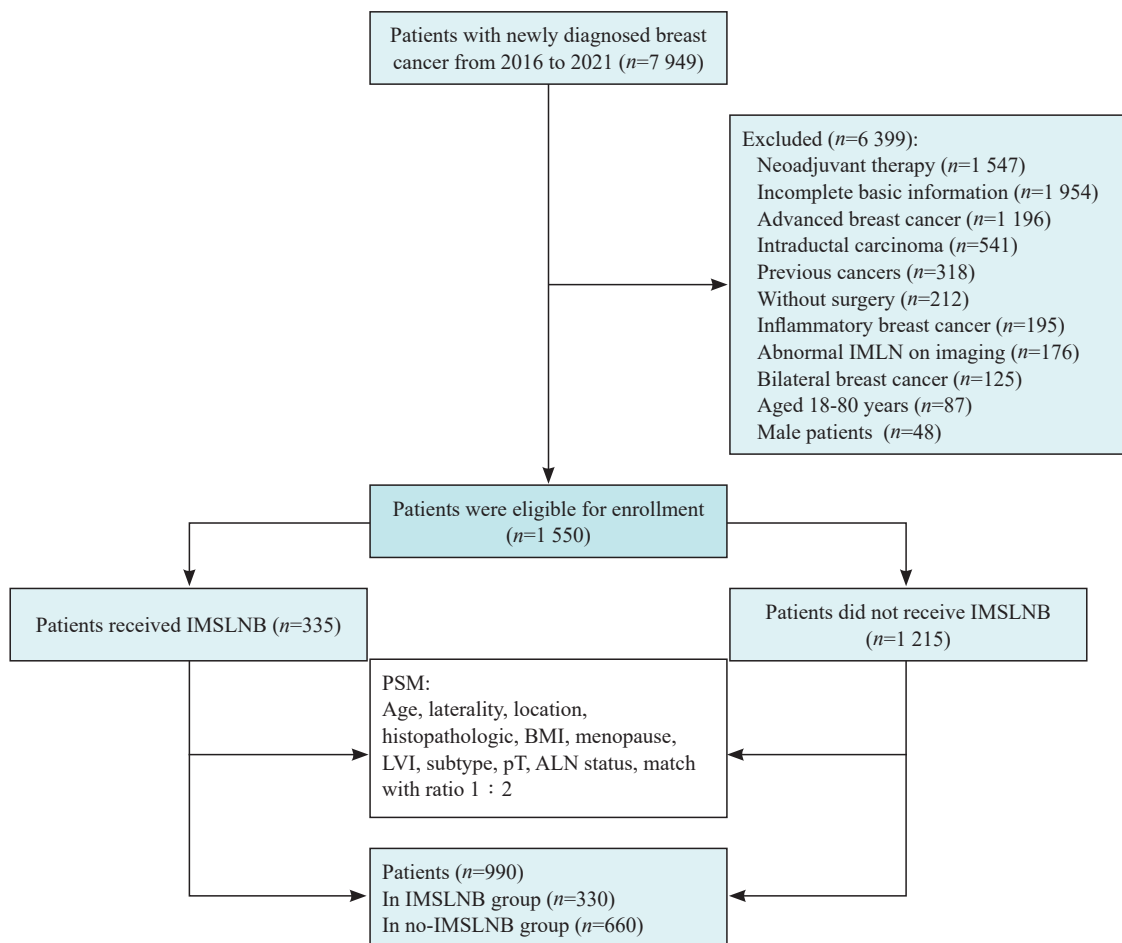


图1 患者纳入和排除标准的流程图

Fig. 1 Flow diagram of participant selection

IMSLNB: Internal mammary sentinel lymph node biopsy; BMI: Body mass index; LVI: Lymphatic vessel infiltration; ALN: Axillary lymph node; PSM: Propensity score matching. pT: Pathological diagnosis showed T staging.

表1 倾向性评分匹配前后患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients before and after propensity score matching (PSM)

Characteristic	Before PSM			After PSM		
	IMSLNB (n=335)	No-IMSLNB (n=1215)	P value	IMSLNB (n=330)	No-IMSLNB (n=660)	P value
Median age/year	49.0	50.0	NA	49.0	49.0	NA
Age IQR (Q1-Q3)/year	42.5-56.0	44.0-58.0	NA	43.0-56.3	43.0-56.0	NA
Age/year			0.329			0.787
≤50	178 (53.1)	609 (50.1)		175 (53.0)	344 (52.1)	
>50	157 (46.9)	606 (49.9)		155 (47.0)	316 (47.9)	
Laterality			0.515			0.928
Left	184 (54.9)	643 (53.0)		182 (55.2)	366 (55.5)	
Right	151 (45.1)	572 (47.0)		148 (44.8)	294 (44.5)	
Location			<0.001			0.322
Outside	183 (54.6)	805 (66.3)		178 (53.9)	389 (59.0)	
Central/inside	150 (45.1)	402 (33.1)		150 (45.4)	267 (40.4)	
Multiple/latent	2 (0.6)	8 (0.6)		2 (0.7)	4 (0.6)	
Histopathologic type			<0.001			0.608
Ductal	296 (88.8)	946 (77.9)		293 (88.8)	593 (89.8)	
Other	39 (11.2)	269 (22.1)		37 (11.2)	67 (10.2)	
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)			0.002			0.553
≤24	198 (58.8)	599 (41.3)		194 (58.8)	364 (55.2)	
24-28	106 (31.8)	427 (35.1)		105 (31.8)	229 (34.7)	
≥28	31 (9.4)	189 (15.5)		31 (9.4)	67 (10.1)	
Menopause			0.117			0.413
Yes	135 (40.3)	548 (45.1)		134 (40.6)	286 (43.3)	
No	200 (59.7)	667 (54.9)		196 (59.4)	374 (56.7)	
LVI			0.02			0.502
Yes	90 (26.9)	255 (21.0)		88 (26.7)	163 (24.7)	
No	245 (73.1)	960 (79.0)		242 (73.3)	497 (75.3)	
Subtype			0.001			0.901
HR ⁺ /HER2 ⁻	266 (79.4)	1 062 (87.4)		261 (79.1)	530 (80.3)	
HER2 ⁺	36 (10.7)	80 (6.6)		36 (10.9)	67 (10.2)	
TNBC	33 (9.9)	73 (6.0)		33 (10.0)	63 (9.5)	
pT			0.143			0.360
T1	179 (53.6)	725 (59.7)		177 (53.6)	385 (58.3)	
T2	148 (43.9)	464 (38.2)		145 (43.9)	259 (39.2)	
T3	8 (2.4)	26 (2.1)		8 (2.4)	16 (2.4)	
ALN status			0.025			0.371
N0	174 (51.2)	753 (62.0)		174 (52.7)	367 (55.6)	
N1	85 (25.4)	290 (23.9)		83 (25.2)	152 (23.0)	
N2	40 (11.9)	86 (7.1)		38 (11.5)	70 (10.6)	
N3	36 (10.7)	86 (7.1)		35 (10.6)	71 (10.8)	

IMSLNB: Internal mammary sentinel lymph node biopsy; BMI: Body mass index; LVI: Lymphatic vessel infiltration; HR⁺: Hormone receptor positive; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; TNBC: Triple-negative breast cancer; ALN: Axillary lymph node; NA: Not applicable.

IMSLNB组相比no-IMSLNB组3年DFS (98.4% vs 94.2%, HR=0.509, 95% CI: 0.312~0.828, $P=0.007$) 和5年DFS (92.5% vs 87.3%, HR=0.214, 95% CI: 0.206~0.222, $P=0.011$) 均显著提高, 但3年OS (99.1% vs 99.4%, HR=0.618, 95% CI: 0.231~1.655, $P=0.338$) 和5年OS (98.5% vs 99.1%, HR=0.52, 95% CI: 0.51~0.53, $P=0.392$) 差异无统计学意义。IMSLNB组3年RRFS相较于no-IMSLNB组显著提高 (99.7% vs 98.2%, HR=0.187, 95% CI: 0.061~0.575, $P=0.003$), 但3年LRFS (99.1% vs 97.19%, HR=0.316, 95% CI: 0.119~0.837, $P=0.020$) 和3年DMFS (95.8% vs 96.1%, HR=0.882, 95% CI: 0.459~1.693,

$P=0.706$) 两组间差异无统计学意义 (图2)。

单因素分析显示, IMSLNB、LVI、分子亚型、病理学T分期 (pathological diagnosis showed T staging, pT)、ALN状态与DFS相关; 多因素分析显示, IMSLNB、分子分型、ALN状态是DFS的独立预后因素 (表3)。DFS的探索性亚组分析显示, 诊断年龄 (≤ 50 岁)、绝经状态 (绝经前)、BMI ($\leq 24 \text{ kg/m}^2$)、LVI (是)、肿瘤位置 (外侧)、分子分型 [激素受体阳性 (hormone receptor positive, HR⁺) /人表皮生长因子受体2阴性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2⁻)]、病理学类型 (浸润性导管癌) 和ALN状态 (阳性) 各亚组患者可从IMSLNB显著获益 ($P < 0.05$, 图3)。

表2 IMSLNB组和no-IMSLNB组IMLN-RT比例

Tab. 2 Comparison of IMLN-RT data between two groups

ALN status	IMSLNB group		No-IMSLNB group		P value
	Patients n	Received IMLN-RT n(%)	Patients n	Received IMLN-RT n(%)	
N0	174	7 (4.0)	391	0 (0.0)	<0.001
N1	83	13 (15.7)	152	31 (15.5)	0.374
N2	38	20 (52.6)	70	45 (64.3)	0.241
N3	35	14 (40.0)	71	48 (67.6)	0.007
ALN total	330	54 (16.4)	660	124 (18.8)	0.349

IMSLNB: Internal mammary sentinel lymph node biopsy; IMLN: Internal mammary lymph node; ALN: Axillary lymph node; RT: Radiation therapy.

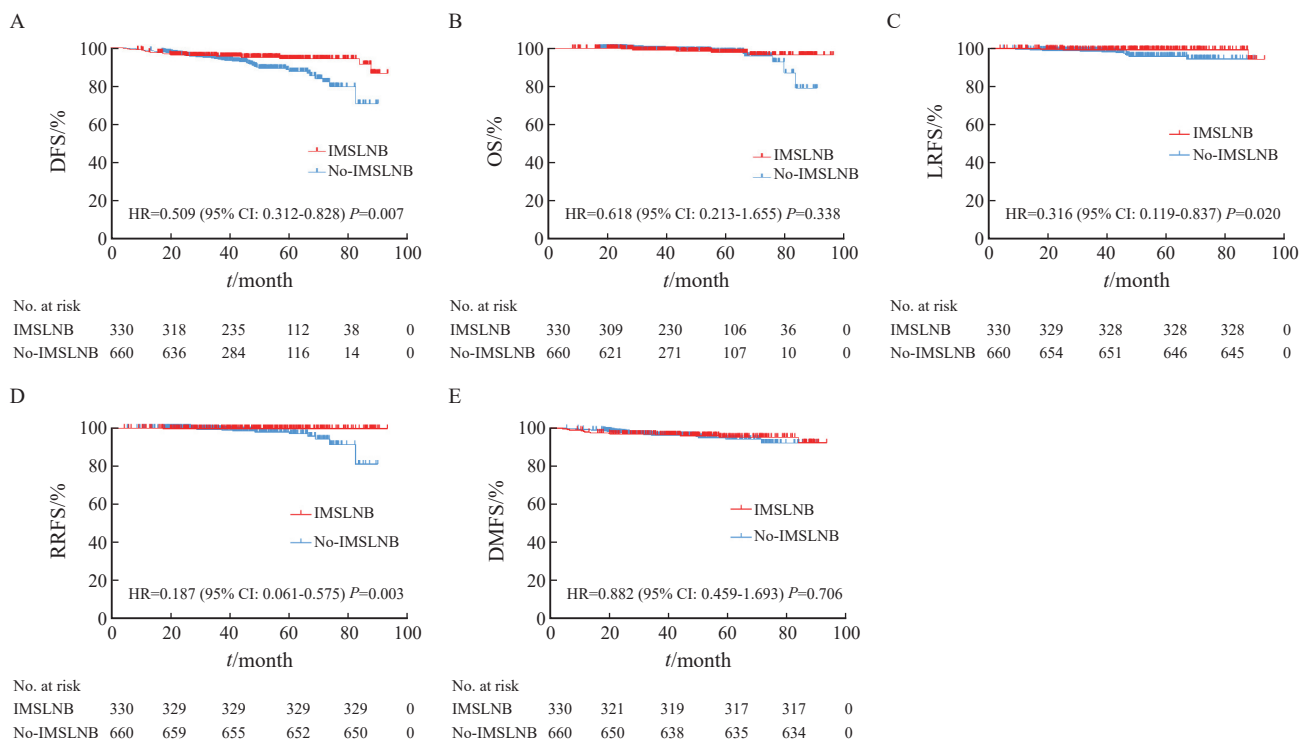


图2 生存分析曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve analysis

Propensity score matching Kaplan-Meier survival analysis showed that there were significant differences in disease-free survival (DFS) and regional relapse-free survival (RFS) between IMSLNB group and No-IMSLNB group, and no significant differences in overall survival (OS), local relapse-free survival (LRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS). A: DFS; B: OS; C: LRFS; D: RRFS; E: DMFS.

表3 DFS的单因素与多因素Cox回归分析

Tab. 3 Univariate and multivariate Cox analysis of DFS in patients after operation

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Group				
No-IMSLNB	1		1	
IMSLNB	0.509 (0.312-0.828)	0.007	0.439 (0.245-0.785)	0.006
Age/year				
≤50	1			
>50	1.105 (0.693-1.762)	0.675		
Menopause				
No	1			
Yes	1.372 (0.859-2.189)	0.185		
BMI/(kg·m ⁻²)				
≤24	1			
24-28	0.974 (0.595-1.595)	0.916		
≥28	0.467 (0.126-1.312)	0.132		
LVI				
No	1		1	
Yes	1.392 (1.189-3.138)	0.008	0.981 (0.586-1.641)	0.941
Laterality				
Left	1			
Right	0.954 (0.635-1.618)	0.954		
Location				
Outside	1			
Central/medial	0.930 (0.578-1.496)	0.764		
Multiple/latent	1.717 (0.234-12.578)	0.595		
Histopathologic type				
Ductal	1			
Other	1.427 (0.730-2.791)	0.298		
Subtype				
HR ⁺ /HER2 ⁻	1		1	
HER2 ⁺	1.977 (1.049-3.726)	0.035	2.425 (1.280-4.595)	0.007
TNBC	2.168 (1.124-4.182)	0.021	2.102 (1.082-4.081)	0.028
pT				
T1	1		1	
T2	1.357 (0.838-2.199)	0.215	0.796 (0.482-1.313)	0.371
T3	4.688 (1.822-12.063)	0.001	2.079 (0.780-5.540)	0.143
ALN status				
N0	1		1	
N1	4.239 (2.109-8.521)	<0.001	4.905 (2.402-10.018)	<0.001
N2	9.144 (4.429-18.880)	<0.001	13.085 (5.642-30.348)	<0.001
N3	8.409 (4.010-17.635)	<0.001	9.940 (4.501-21.950)	<0.001

IMSLNB: Internal mammary sentinel lymph node biopsy; BMI: Body mass index; LVI: Lymphatic vessel infiltration; HR⁺: Hormone receptor positive; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; TNBC: Triple-negative breast cancer; ALN: Axillary lymph node.

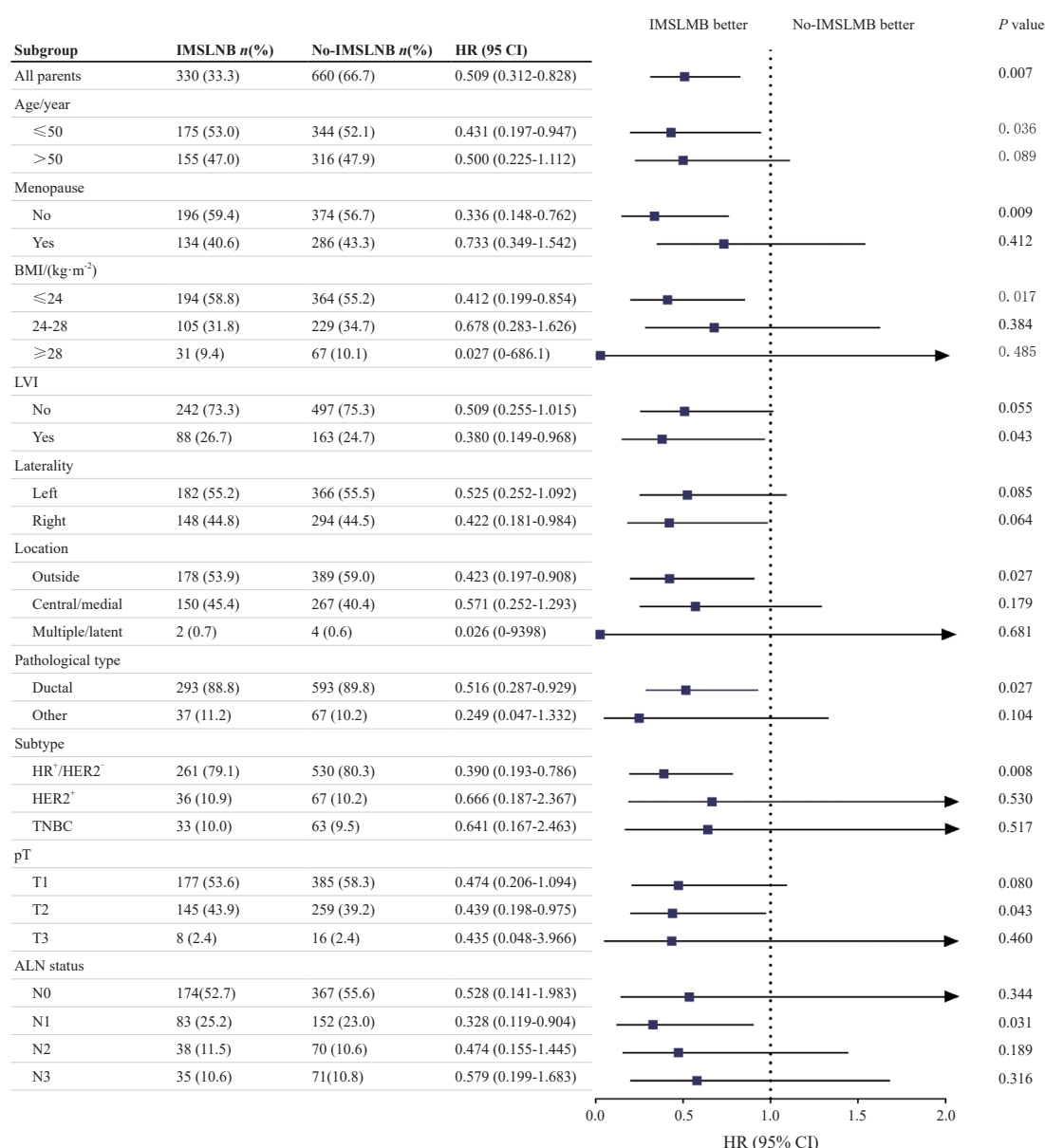


图3 无病生存亚组分析森林图

Fig. 3 Forest plot for subgroup analysis of DFS

IMSLNB: Internal mammary sentinel lymph node biopsy; BMI: Body mass index; LVI: Lymphatic vessel infiltration; HR⁺: Hormone receptor positive; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; TNBC: Triple-negative breast cancer; ALN: Axillary lymph node.

3 讨论

IMLN状态一直是AJCC TNM分期的重要组成部分，也是乳腺癌治疗决策和预后评估的决定因素之一^[10]。虽然NCCN指南纳入了IMSLNB的概念，但由于IMSLNB显像率过低和临床获益不明确，临床上常规开展IMSLNB仍存在争议^[11]。本中心前期研究^[12]显示，改良后的核素示踪技术相比传统技术可以显著提高IMSLNB的显像率（71.1% vs 15.5%， $P < 0.001$ ），且IMSLNB的成功率高（97.2%）、并发症少（血管损伤率3.2%和胸膜损伤率6.9%）。多中心研究^[13]显示，IMLN的总体转移率为17.0%，其中88.4%的患者伴有ALN转移，11.6%仅有IMLN转

移而无ALN转移，IMSLNB可以为早期乳腺癌患者提供更加准确的淋巴结分期，从而指导辅助治疗。1952年，Carey和Kirlin首次报道了乳腺癌扩大根治术，但IMLN清扫手术在增加损伤的同时并未显著改善患者的预后^[3]，IMLN逐渐淡出了外科医师的手术野。我们认为导致这一结果的主要原因在于当时乳腺癌患者缺乏有效的系统治疗支持，使得针对IMLN的局部区域处理未能转化成远期生存获益。随着现代乳腺癌系统治疗的不断优化，对多数患者而言，优效的系统治疗能够降低远处转移导致的死亡风险；更重要的是，系统治疗之后合理的局部区域处理对患者的生存获益有更大作用，因此IMLN的局部区域处理能否转化成患者的生存获益需要我们重新考量。本

研究41个月的中位随访结果显示, IMSLNB可以显著改善患者的DFS和RRFS, 这似乎与既往的IMLN清扫手术的长期随访结果不同。我们认为本研究中IMSLNB组DFS和RRFS的获益主要源于两方面因素: ① 直接原因是外科手术切除了转移的IMSLN, 本中心的前期结果显示, 40%~60%的转移显示IMSLN为内乳唯一阳性淋巴结^[14]; ② 间接原因则是IMSLNB使乳腺癌淋巴分期更为准确, 为辅助放疗提供了重要的参考信息, 这一点更为重要。本研究中, 尽管IMSLNB组与no-IMSLNB组IMLN放疗比例差异无统计学意义, 但显然IMSLNB组的内乳放疗策略更加合理, 这可能对乳腺癌预后产生正向影响。

近年来, 多项研究聚焦于通过放疗改善IMLN高危转移患者的预后, EORTC 22922/10925试验^[15]分析了I~III期乳腺癌患者术后内乳和锁骨上内侧淋巴结放疗的生存结局, 结果显示, 内乳和锁骨上内侧淋巴结放疗可以显著降低乳腺癌死亡和乳腺癌复发风险, 但对OS、DFS和远端无病生存期无显著改善; MA.20研究^[16]10年的随访结果显示, 对于淋巴结阳性或高风险淋巴结阴性的乳腺癌患者, 区域淋巴结放疗并未改善OS, 但降低了乳腺癌的复发率。DBCG-IMN研究^[17]为了避免IMLN-RT的心脏损伤, 将3 083例ALN阳性患者分为IMLN放疗组(右侧乳腺癌)和对照组(左侧乳腺癌), 中位随访15年的结果显示, IMLN-RT可以显著改善乳腺癌患者OS(60.1% vs 55.4%, $P=0.007$)并降低乳腺癌患者的死亡风险(31.7% vs 33.9%, $P=0.05$)和远处复发风险(35.6% vs 38.6%, $P=0.04$)。纵观EORTC 22922/10925^[15]、MA.20^[16]和DBCG-IMN临床

试验^[17](表4), IMLN-RT预后获益的差异性一方面可能源于研究设计(比如DBCG选择右侧乳腺癌进行IMLN-RT), 另一方面, 随着全身治疗的有效实施和IMLN转移风险的增高, 患者更易从IMLN放疗中获益。基于既往乳腺癌扩大根治术报道的IMLN转移率数据推测^[18], 上述研究中IMLN转移的实际发生率仅为20%~30%, 因此IMLN放疗对IMLN转移患者的获益在整体意向治疗人群中被显著稀释。目前IMLN放疗的指征在一定程度上会导致治疗过度或不足, 因为高风险不代表IMLN转移, 低风险不能排除IMLN转移, 考虑到放疗的短期和长期心脏毒性, 基于IMSLNB的组织学诊断选择IMLN放疗的患者更加合理, 并可能转化成患者的生存获益^[19]。本研究中IMSLNB组患者在DFS、RRFS等方面的获益, 则在一定程度上证实了这一观点。

本研究单因素分析显示, IMSLNB、LVI、分子亚型、pT、ALN状态与DFS相关; 多因素分析显示, IMSLNB、分子分型、ALN状态是DFS的独立预后因素。IMSLNB组和no-IMSLNB组的匹配数据探索性亚组分析显示, 两组DFS在患者的诊断年龄、绝经状态、BMI、LVI、肿瘤位置、分子分型、病理学类型和ALN状态各亚组的差异均有统计学意义($P<0.05$)。我们前期在1 505例患者的前瞻性多中心研究中构建IMSLN转移预测模型^[13], 发现肿瘤大小、肿瘤位置、LVI和ALN阳性数是IMSLN转移的独立预测因素。这些因素与本研究中的预后因素以及IMSLNB获益亚组相似, 因此IMSLN转移风险在判断早期乳腺癌预后, 以及IMSLNB的临床意义中具有重要意义。

本研究也存在一些局限性: 作为一项回顾

表4 IMLN放疗预后的相关临床研究

Tab. 4 Clinical study on prognosis of IMLN radiotherapy

Clinical trial	EORTC 22922/10925	MA.20	DBCG-IMN
Enrollment <i>n</i>	4 004	1 832	3 089
ALN positive rate			
0	44%	10%	0%
1-3	43%	85%	60%
>3	13%	5%	40%
Group	IM-MS RT vs No-IM-MS RT	RNI vs No-RNI	IMNI (right) vs no-IMNI (left)
Follow-up t/year	15.7	10	15
Result	OS (73.1% vs 70.9%, $P=0.36$); DFS (60.8% vs 59.9%, $P=0.18$); DMFS (70.0% vs 68.2%, $P=0.18$); Mortality (16.0% vs 19.8%, $P=0.006$)	OS (82.8% vs 81.8%, $P=0.38$); DFS (82.0% vs 77.0%, $P=0.001$); DMFS (86.3% vs 82.45, $P=0.03$)	OS (60.1% vs 55.4%, $P=0.007$); DMFS (35.6% vs 38.6%, $P=0.04$); Mortality (31.7% vs 33.9%, $P=0.05$)

ALN: Axillary lymph node; OS: Overall survival; DFS: Disease free survival; DMFS: Distant metastasis-free survival; IM: Internal mammary; IM-MS: Internal mammary and medial supraclavicular; RT: Radiation therapy; RNI: Regional node irradiation; IMNI: Internal mammary lymph node irradiation.

性队列研究，虽然应用倾向性评分匹配以减少两组间的偏倚，但选择偏倚仍不能完全消除，且可能存在隐藏的混杂因素未被充分考虑。另外，本研究随访时间较短，不足以充分说明IMSLNB对于长期预后的影响。未来需要前瞻性多中心大样本的长期随访数据，以证实IMSLNB对于早期乳腺癌的预后意义；此外，基于IMSLNB结果指导IMLN放疗指证和靶区的前瞻性随机对照研究也值得期待。IMSLNB作为乳腺癌IMLN微创诊断技术，具有操作简便、成功率高和并发症低的特点，可以提供更为准确的区域淋巴结分期，优化辅助放疗策略，从而改善患者的预后。

第一作者：

贾瑞杰（ORCID: 0009-0007-7971-1540），山东第一医科大学硕士研究生。

通信作者：

邱鹏飞（ORCID: 0000-0001-6784-410X），博士，主任医师，山东第一医科大学附属肿瘤医院乳腺外科副主任医师，E-mail: qiupengfei2002@126.com。

作者贡献声明：

贾瑞杰：数据收集、分析，撰写文章；逯永晋、郑竣升、孙菁：数据收集；石志强：修改论文；张琦、毕钊、孙晓进行了图表修改和校对。邱鹏飞、王永胜：设计了本研究，并对文章进行修改和审阅。

参 考 文 献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] JOO J H, KIM S S, SON B H, et al. Evaluation of the prognostic stage in the 8th edition of the American Joint Committee on cancer in patients with breast cancer and internal mammary lymph node metastasis [J] . Anticancer Res, 2018, 38(9): 5357-5361.
- [3] 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 [J] . Eur J Cancer, 1999, 35(9): 1320-1325.
- [4] MANCA G, TARDELLI E, RUBELLO D, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technical and clinical appraisal [J] . Nucl Med Commun, 2016, 37(6): 570-576.
- [5] LYMAN G H, SOMERFIELD M R, BOSSERMAN L D, 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, 2017, 35(5): 561-564.
- [6] 邱鹏飞, 王永胜. 前哨淋巴结时代乳腺癌的精准区域处理: 演进与展望 [J] . 中国癌症杂志, 2022, 32(8): 680-687.
QIU P F, WANG Y S. Precise regional management of breast cancer in the sentinel lymph node era: evolution and prospect [J] . China Oncol, 2022, 32(8): 680-687.
- [7] GNERLICH J L, CAMILO BARRETO-ANDRADE J,

- CZECHURA T, et al. Accurate staging with internal mammary chain sentinel node biopsy for breast cancer [J] . Ann Surg Oncol, 2014, 21(2): 368-374.
- [8] CONG B B, QIU P F, WANG Y S. Internal mammary sentinel lymph node biopsy: minimally invasive staging and tailored internal mammary radiotherapy [J] . Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2119-2121.
- [9] QIU P F, ZHAO R R, WANG W, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy in clinically axillary lymph node-positive breast cancer: diagnosis and implications for patient management [J] . Ann Surg Oncol, 2020, 27(2): 375-383.
- [10] WANG K, ZHANG X, ZHENG K, et al. Predictors of internal mammary lymph nodes (IMLN) metastasis and disease-free survival comparison between IMLN-positive and IMLN-negative breast cancer patients: results from Western China Clinical Cooperation Group (WCCCG) database (CONSORT) [J] . Medicine (Baltimore), 2018, 97(28): e11296.
- [11] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, et al. NCCN guidelines insights breast cancer, version 1.2016 [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(12): 1475-1485.
- [12] QIU P F, CONG B B, ZHAO R R, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy with modified injection technique: high visualization rate and accurate staging [J] . Medicine (Baltimore), 2015, 94(41): e1790.
- [13] QIU P F, LV Q, ZHAO W H, et al. Development and validation of a nomogram for predicting internal mammary sentinel node metastasis in breast cancer patients [J] . Eur J Surg Oncol, 2023, 49(10): 107040.
- [14] WANG Y S, LV Q, ZHU S G, et al. Prospective, multicenter, clinical validation study of internal mammary sentinel lymph node biopsy followed by internal mammary lymph node dissection with the modified injection technique (CBCSG026/27) [C] . SABCS19-P1-20-14.
- [15] POORTMANS P M, WELTENS C, FORTPIED C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I - III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1602-1610.
- [16] WHELAN T J, OLIVOTTO I A, PARULEKAR W R, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer [J] . N Engl J Med, 2015, 373(4): 307-316.
- [17] THORSEN L B J, OVERGAARD J, MATTHIESSEN L W, et al. Internal mammary node irradiation in patients with node-positive early breast cancer: fifteen-year results from the Danish breast cancer group internal mammary node study [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(36): 4198-4206.
- [18] CONG B B, CAO X S, CAO L, et al. Internal mammary lymph nodes radiotherapy of breast cancer in the era of individualized medicine [J] . Oncotarget, 2017, 8(46): 81583-81590.
- [19] 陈玉光, 孙晓, 毕钊, 等. 乳腺癌内乳前哨淋巴结活检评估预后及指导个体化内乳照射: 一项长期随访研究 [J] . 中国癌症杂志, 2023, 33(2): 142-151.
CHEN Y G, SUN X, BI Z, et al. Internal mammary sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a long-term follow-up research for assessment of prognosis and guiding individualized internal mammary lymph node irradiation [J] . China Oncol, 2023, 33(2): 142-151.

（收稿日期：2025-01-06 修回日期：2025-03-20）

（责任编辑：王琳辉）