Modern Practical Medicine, January 2025, Vol. 37, No. 1

·临床研究·

1 ～ 2 枚前哨淋巴结宏转移的早期乳腺癌患者非前哨淋巴结转移风险的预测模型构建

袁军，张自然

【摘要】目的　探讨 1 ～ 2 枚前哨淋巴结（SLN）宏转移的早期乳腺癌（EBC）患者临床病理特征与非前哨淋巴结（NSLN）转移之间的相关性，并基于相关危险因素构建预测模型。方法　回顾性收集嘉兴市妇幼保健院 2013 年 10 月至 2023 年 10 月收治的符合纳入标准的 196 例 EBC 患者的临床资料。在变量选择中，采用最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归分析。基于所选变量，使用多因素 Logistic 回归分析构建预测模型。绘制受试者工作特征（ROC）曲线，并采用曲线下面积（*AUC*）评价模型的区分度，校准图结合 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型的校准度，绘制决策曲线（DCA）评估模型的临床适用性。结果　196 例中，69 例（35.20%）发生了 NSLN 转移。多因素 Logistic 回归分析结果显示，淋巴血管侵犯（LVI）、最大直径（MD）和 SLN 宏转移比值是 NSLN 转移的独立危险因素（均 $P < 0.05$）。根据上述指标绘制诺莫图，该模型的 *AUC* 为 0.721（95%*CI*：0.646 ～ 0.797），1 000 次 Bootstrap 重采样后的 *AUC* 为 0.721（95%*CI*：0.644 ～ 0.798）。Hosmer-Lemeshow 检验 $P > 0.05$，校准图显示校准曲线与理想曲线基本吻合。DCA 结果显示，当 NSLN 转移的阈值概率处于 15%～ 70%时，诺莫图的净获益水平显著高于“不干预”和“全干预”方案。结论　LVI、MD 和 SLN 宏转移比值是 1 ～ 2 枚 SLN 宏转移 EBC 患者 NSLN 转移的独立危险因素。基于这些因素构建的预测模型展现出良好的区分度和校准度，具有一定的临床适用性。

【关键词】　早期乳腺癌；前哨淋巴结；非前哨淋巴结；预测模型；诺莫图

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.008

【中图分类号】　R737.9　【文献标志码】　A　【文章编号】　1671-0800(2025)01-0028-04

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤，严重威胁女性的身心健康和生命安全[1]。随着健康意识的增强和乳腺癌筛查的普及，早期乳腺癌（EBC）的检出率不断提高。腋窝淋巴结（ALN）是乳腺癌转移、扩散的主要途径，明确是否存在 ALN 转移对于准确评估肿瘤的病理分期和指导腋窝清扫范围至关重要[2]。前哨淋巴结活检（SLNB）已成为对未接受新辅助化疗的 ALN 阴性（cN0）EBC 患者进行腋窝分期的标准治疗策略。

乳腺癌腋窝淋巴结清扫术（ALND）常用于前哨淋巴结（SLN）转移的 EBC 患者，能有效降低复发和转移的风险。但 40%～ 70%的 SLN 转移患者，经 ALND 后未发现非前哨淋巴结（NSLN）转移[3-4]。同时 ALND 增加了淋巴水肿、肩部活动限等术后并发症的风险，显著影响生活质量。因此，筛选 SLN 转移患者中可能存在 NSLN 转移的高风险人群，以减少不必要的 ALND，特别是对于那些仅有 1 ～ 2 枚 SLN 宏转移的 EBC 患者，尤为重要。本研究利用容易获取的临床病理特征构建了一个预测模型，旨在预测 EBC 患者在存在 1 ～ 2 枚 SLN 宏转移情况下，NSLN 转移的风险，为临床提供相关参考，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　纳入嘉兴市妇幼保健院 2013 年 10 月至 2023 年 10 月收治的 EBC 患者 196 例。纳入标准：（1）EBC 患者（cT1 ～ 2N0M0），经病理证实为浸润性导管癌；（2）术中进行 SLNB，1 ～ 2 枚 SLN 宏转移（≥2 mm）；（3）进行 ALND；（4）具有完整的临床资料。排除标准：（1）男性；（2）临床资料不完整；（3）全身新辅助放化疗；（4）非浸润性导管癌；（5）复发、双侧乳腺癌；（6）术中进行 SLNB，无 SLN 转移、SLN 微转移或＞ 2 枚 SLN 宏转移；（7）未行 ALND；（8）合并其他恶性肿瘤；（9）术前 ALN 阳性。本研究获得嘉兴市妇幼保健院伦理委员会批准（KY-2023-228），豁免/免除知情同意。

基金项目：　嘉兴市科技计划项目（2022AD30091）

作者单位：　314000 浙江省嘉兴，嘉兴市妇幼保健院

通信作者：　张自然，Email：zi-ranzhang@zjxu.edu.cn

1.2　方法　从电子病历系统收集相关病例信息，包括年龄、月经状态、病理学类型、肿瘤最大直径（MD）、肿瘤位置、淋巴血管侵犯（LVI）、雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）、人类表皮生长因子受体-2（HER-2）、Ki-67、组织学分级、分子分型、SLN 宏转移数、SLN 宏转移比值及 NSLN 状态等数据。

采用最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归结合多因素 Logistic 回归分析，筛选出与 NSLN 转移密切相关的独立危险因素。基于这些因素，构建并验证预测模型。

1.3　统计方法　采用 R 4.2.3 软件进行数据分析。将计量资料通过受试者工作特性（ROC）曲线转换成二分类计数资料，以频率（百分比）形式表示，采用χ^2检验。采用“glmnet”包进行 LASSO 回归分析，通过 10 折交叉验证，确定正则化参数λ的最优值。根据 LASSO 回归分析的结果，仅保留那些具有非零系数的特征变量。使用 “rms” 包进行多因素 Logistic 回归分析构建诺莫图预测模型，并以优势比（*OR*）和 95%置信区间（*CI*）呈现结果。根据赤池信息准则（AIC），选择 AIC 最小的模型作为最优模型。利用“pROC”包绘制 ROC 并计算曲线下的面积 *AUC*。使用 1 000 次的 Bootstrap 重采样法估计最终模型的 ROC 曲线和 95%*CI*，以减少过拟合偏差。使用“rms”包绘制校正曲线和建立诺莫图，采用 “Resource Selection” 包进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价校准度。使用“rmda”包绘制决策曲线（DCA）评价该模型的临床获益情况。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床病理特征分析　196 例患者年龄 26 ～ 82 岁。根据 ALND 结果，分为 NSLN 转移组（69 例）和 NSLN 未转移组（127 例）。根据所接受的乳房手术类型，分为接受保乳手术的患者（32 例），接受乳房切除手术的患者（164 例）。总共活检到 723 枚 SLN，每例患者活检 SLN 为 4（3，5）枚，见表 1。

2.2　筛选 NSLN 转移的独立危险因素　通过 10 折交叉验证精确地确定了正则化参数λ的最优值，在λ的最小值（λ=0.014）以及该最小值的 1SE（λ=0.082）处绘制了垂直参考线。当 log（λ）=–2.501 时，筛选出了具有非零系数的 3 个关键变量，分别是 LVI、MD 和 SLN 宏转移比值，见图 1。将初步筛选得到的变量进一步纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示 LVI、MD 和 SLN 宏转移比值是 NSLN 转移的独立危险因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　多重共线性检验　对得到的 3 个独立危险因素进行多重共线性检验，发现 LVI、MD 以及 SLN 宏转移比值的容忍度全部大于 0.1（0.971、0.991、0.974），同时方差膨胀因子全部小于 5（1.030、1.009、1.027），因此不存在存在多重共线性。

2.4　预测模型的构建　选择 AIC 最小的模型，将 LVI、MD 及 SLN 宏转移比值作为模型的预测变量，并按照权重将其转化为可视化的诺莫图，见图 2。

2.5　预测模型的评价和验证　该预测模型的 *AUC* 为 0.721（95%*CI*：0.646 ～ 0.797），见图 3。使用 1 000 次的 Bootstrap 重采样法进行的交叉验证为 0.721（95%*CI*：0.644 ～ 0.798），见图 4。为了验证校准度，绘制了校准度图并进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验，显示该模型校准度图中的 3 条曲线有较好的贴合度，且绝对误差小于 0.05，$P > 0.05$，见图 5。

2.6　临床适用性评价　DCA 显示该预测模型对患者带来的净获益要高于单一变量的净受益，见图 6。

3　讨论

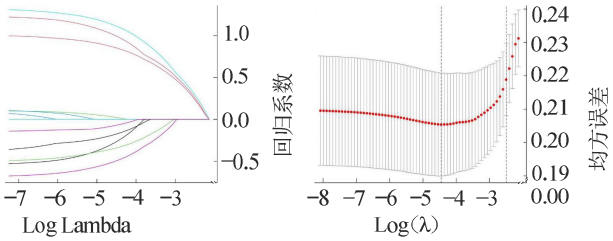
在 EBC 的治疗和预后评估中，ALN 状态是关键的预后因素，直接影响复发率、生存率及辅助治疗方案的制定。准确评估 ALN 状态对 EBC 分期及治疗决策至关重要。目前，SLNB 已取代传统的 ALND，成为评估 ALN 状态的首选方法。对于 SLN 无转移的患者，可避免 ALND，减少手术创伤；而对于 SLN 转移的患者，尽管 ALND 仍为常规手段，但研究表明并非所有患者都能从中获益，这提示治疗需更加个性化。ACOSOG Z0011 研究表明[5]，若 EBC 患者有 1 ～ 2 枚 SLN 发生（宏/微）转移，接受保乳手术并放疗后，可豁免 ALND，而不影响长期预后。同时，IBCSG 23-01 研究发现[6]，对于仅有微转移的 1 ～ 2 枚 SLN 患者，是否进行 ALND 在总生存率和腋窝复发率上无显著差异。基于这些研究，国内外乳腺癌诊疗指南建议，对于 1 ～ 2 枚 SLN（宏/微）转移的 EBC 患者，在保乳手术时可考虑豁免 ALND[7]。然

表 1　早期乳腺癌患者的临床病理特征（n=196）　例(%)

指标	NSLN 未转移（n=127）	NSLN 转移（n=69）	χ^2 值	P 值
年龄（岁）			0.35	＞0.05
＜51	57(44.9)	34(49.3)		
≥51	70(55.1)	35(50.7)		
淋巴血管侵犯			11.53	＜0.05
无	80(63.0)	26(37.7)		
有	47(47.0)	43(62.3)		
肿瘤位置			1.47	＞0.05
其他	63(49.6)	28(40.6)		
外上	64(50.4)	41(59.4)		
月经状态			0.47	＞0.05
绝经前	69(54.3)	41(59.4)		
绝经后	58(45.7)	28(40.6)		
最大直径（cm）			12.17	＜0.05
＜2.45	86(67.7)	29(42.0)		
≥2.45	41(32.3)	40(58.0)		
组织学分级			0.95	＞0.05
I/II 级	70(55.1)	43(62.3)		
III 级	57(44.9)	26(37.7)		
SLN 宏转移（枚）			0.49	＞0.05
1	89(70.1)	45(65.2)		
2	38(29.9)	24(34.8)		
SLN 宏转移比值			11.56	＜0.05
＜0.5	98(77.2)	37(53.6)		
≥0.5	29(22.8)	32(46.4)		
Ki-67(%)			1.37	＞0.05
＜30	57(44.9)	37(53.6)		
≥30	70(55.1)	32(46.4)		
分子分型			0.36	＞0.05
Luminal	83(65.4)	50(72.5)		
HER-2 阳性	29(22.8)	15(21.7)		
三阴性	15(11.8)	4(5.8)		
HER-2			0.03	＞0.05
阴性	98(77.2)	54(78.3)		
阳性	29(22.8)	15(21.7)		

表 2　多因素 Logistic 回归分析

指标	β值	标准误差	P 值	OR 值	95%CI
常量	−1.860	0.309	＜0.05	0.155	0.082～0.277
淋巴血管侵犯	0.916	0.326	＜0.05	2.499	1.325～4.780
SLN 宏转移比值	0.966	0.340	＜0.05	2.629	1.354～5.157
最大直径	1.041	0.325	＜0.05	2.834	1.505～5.421



注：A 为根据 Log(Lambda)序列构建了一个系数轮廓图，B 为在 LASSO 回归中通过 10 折交叉验证的方法筛选最合适λ的过程

图 1　LASSO 回归分析筛选预测变量

而，对于接受乳房切除手术且伴 1～2 枚 SLN 宏转移的患者，是否可以豁免 ALND 尚无明确指导。中国乳房切除术比例较高（约 80%）[8]，多数患者未符合 ACOSOG Z0011 和 IBCSG 23-01 试验标准。因此，开发 NSLN 转移风险预测模型以精准评估并适当处理 NSLN 转移，减少不必要的 ALND，成为当前临床研究的重点。

本研究结果显示共有 164 例（83.67%）患者接受了乳房切除手术，有 69 例（35.20%）患者在进行 ALND 后发现存在 NSLN 转移，与其他研究结果相符[8-9]。同时，本研究结果证实 LVI 是 NSLN 转移的独立危险因素（P ＜ 0.05）。LVI 的存在通常预示着肿瘤的高度侵袭性，增加了肿瘤转移的可能性。因此，在临床上，LVI 被认为是判断肿瘤恶性程度的重要指标之一。MD 与 NSLN 转移之间存在显著相关性（P ＜ 0.05），MD 不仅反映了肿瘤的大小，还常常与肿瘤的生物学行为相关。研究表明，随着 MD 的增加，肿瘤的生长模式往往变得更具侵袭性，边界更加不规则，从而增加了 NSLN 转移的可能性[9-10]。此外，本研究结果还显示 SLN 宏转移比值≥0.5 是 NSLN 转移的另一独立危险因素（P ＜ 0.05）。SLN 宏转移比值反映了 SLN 的肿瘤负担程度，本研究结果进一步支持了 SLN 宏转移比值作为预测 NSLN 转移的有效指标[11]。SLN 中较高的肿瘤负担可能反映了肿瘤的高侵袭性，增加了其向其他淋巴结扩散的风险。值得注意的是，尽管先前的研究指出分子分型、HER-2 和 Ki-67 等因素也可能是 NSLN 转移的独立危险因素，但本研究未得出类似结论，可能与研究对象的特异性或样本量有关，亦可能反映出这些因素在不同患者群体中的作用具有不确定性。

已有研究构建了针对 1～2 枚 SLN 转移的 EBC 患者的 NSLN 转移风险预测模型[12]。相比之下，本

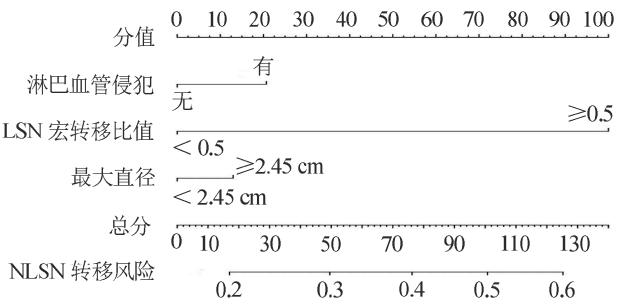


图 2　NSLN 转移风险预测模型的诺莫图

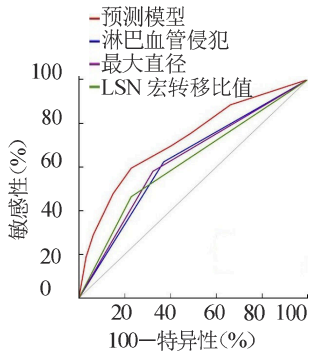


图 3　预测模型的 ROC 曲线

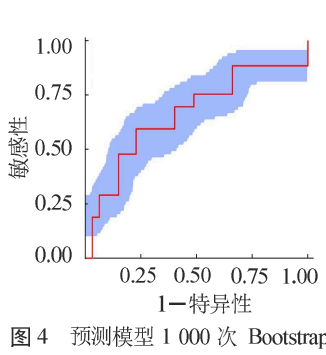


图 4　预测模型 1 000 次 Bootstrap 重采样法的 ROC 曲线分析

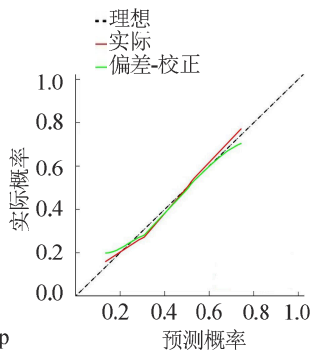


图 5　预测模型的校准曲线

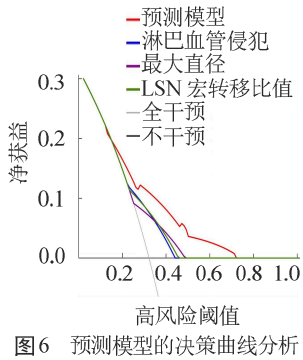


图 6　预测模型的决策曲线分析

研究构建的模型专注于 SLN 宏转移患者，仅包含 LVI、MD 和 SLN 宏转移比值 3 项独立危险因素，均可通过常规病理检查获取，具有较好的判别效能和良好的临床实用性。然而，模型仍存在一定局限性。首先，本研究是一项单中心的回顾性研究，受到样本量的限制，不可避免地存在选择性偏倚，进而影响研究结果的有效性和可信度；其次，本研究模型缺乏独立的外部数据集进行验证，因此需要进行进一步的多中心研究并扩大样本量，以获得支持本研究预测模型在临床应用中的高水平证据。

综上所述，本研究成功构建了一个包含 LVI、MD 和 SLN 宏转移比值 3 个关键指标的预测模型，表现出良好的预测性能。诺莫图以直观的线段图形式展示了各预测变量的权重分布，可通过计算权重准确评估 NSLN 转移风险，提高临床对 NSLN 是否转移的预测能力。该模型结合临床经验，有望提高对 1 ～ 2 枚 SLN 宏转移的 EBC 患者 NSLN 转移情况的预测准确性，具有一定的临床应用前景。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　袁军：起草文章、数据整理、统计分析；张自然：设计试验、技术支持、起草文章、研究指导、论文修改

参　考　文　献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] MALTER W, HELLMICH M, BADIAN M, et al. Factors predictive of sentinel lymph node involvement in primary breast cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(6): 3657-3662.

[3] KENNARD J A, STEPHENS A J, AHMAD S, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 53-59.

[4] WINARNO A S, MONDAL A, MARTIGNONI F C, et al. The potential risk of contralateral non-sentinel groin node metastasis in women with early primary vulvar cancer following unilateral sentinel node metastasis: A single center evaluation in University Hospital of Düsseldorf[J]. BMC Womens Health, 2021, 21(1): 23.

[5] GIULIANO A E, 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.

[6] GALIMBERTI V, COLE B F, ZURRIDA 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.

[7] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(6): 691-722.

[8] LIU X Y, GOU Z C, CAO Z G, et al. Surgical management of breast cancer in China: The Fudan University Shanghai Cancer Center experience[J]. Transl Cancer Res, 2017, 6(3): 588-598.

[9] KURU B, SULLU Y, YURUKER S, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in T1-2 invasive breast cancer with 1-2 axillary sentinel lymph node metastases: Presentation of Ondokuz Mayis scoring system[J]. J BUON, 2016, 21(5): 1129-1136.

[10] ZHENG J, CAI S, SONG H, et al. Positive non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer with 1-2 sentinel lymph node metastases[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(44): e13015.

[11] CAI S L, WEI R M, HAN L, et al. Risk factors of non-sentinel lymph node metastasis in 443 breast cancer patients with sentinel lymph node-positive[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(29): e29286.

[12] WANG Y, LING Y, JIA L, et al. A nomogram for intraoperatively predicting non-sentinel lymph node metastases in early breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes[J]. Gland Surg, 2023, 12(6): 791-804.

收稿日期：2024-10-11

（本文编辑：吴迪汉）