

前哨淋巴结 1~2 个阳性早期乳腺癌患者腋窝淋巴结 管理办法研究进展

张丽 俞晓立 郭小毛

作者单位:200032 上海,复旦大学上海医学院肿瘤学系 复旦大学附属肿瘤医院放疗科

通信作者:郭小毛,Email:guoxm1800@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.03.000

【摘要】 前哨淋巴结活检术是临床腋窝阴性乳腺癌患者的标准治疗方法。前哨淋巴结阴性患者可省略腋窝清扫手术,而前哨淋巴结 1~2 个阳性患者腋窝最佳治疗手段却存在争议。本文总结了前哨淋巴结 1~2 个阳性的早期乳腺癌患者腋窝管理模式的最新进展。

【关键词】 乳腺肿瘤/放射疗法; 淋巴结转移; 研究进展

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372430)

Research progress of axillary management approach for 1-2 sentinel lymph node positive early stage breast cancer patients Zhang Li, Yu Xiaoli, Guo Xiaomao

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Fudan University, Department of Oncology of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Guo Xiaomao, Email: guoxm1800@126.com

【Abstract】 Sentinel lymph node biopsy has been the standard axillary intervention for breast cancer patients with clinical negative axillary lymph nodes. Complete axillary dissection could be omitted for patients with negative sentinel lymph nodes. While, the optimal axillary intervention for patients with 1-2 positive sentinel lymph nodes remained controversial. This review introduced the latest research results of the axillary management for early stage breast cancer patients with 1-2 positive sentinel lymph nodes.

【Key words】 Breast neoplasms/radiotherapy; Lymph node metastasis; Research progress

Fund program: Items on the surface of National Natural Science Fund of China (81372430)

前哨淋巴结活检手术最初始于恶性黑色素瘤,1992 年 Morton 等^[1]发现前哨淋巴结活检手术能准确识别恶性黑色素瘤患者是否存在淋巴结转移,假阴性率<1%。随后该技术开始被引用到乳腺癌手术中。与腋窝淋巴结清扫术相比,前哨淋巴结活检术能准确反映腋窝状态并显著降低腋窝手术相关的不良反应^[2-3]。目前前哨淋巴结活检技术的进展发展至前哨淋巴结阴性乳腺癌患者可省略腋窝淋巴结清扫术,而前哨淋巴结阳性患者的共识和标准治疗仍是腋窝淋巴结清扫术^[4-5]。

2011 年 ACOSOG Z0011 研究发现对前哨淋巴结 1~2 个阳性的早期乳腺癌患者而言,单纯前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫的预后无差异,认为这部分患者也可免行腋窝淋巴结清扫术^[6]。IBCSG 23-01 研究也证实前哨淋巴结微转移的早期乳腺癌患者可不进一步清扫腋窝^[7]。基于这两项研究结果,ASCO 的更新指南中提出前哨淋巴结 1~2 个阳性且接受保乳手术及全乳常规分割方案放疗的早期乳腺癌患者可不进一步行腋窝清扫术^[8]。但是,省略腋窝清扫手术是否安全,是否需要补充腋窝放疗等问题成为研究热点。本文将综

述前哨淋巴结 1~2 个阳性的早期乳腺癌患者腋窝管理模式的最新进展。

一、省略腋窝淋巴结清扫的局部区域控制与生存结果

目前两项前瞻性随机对照 III 期临床研究——ACOSOG Z0011 研究^[6,9]及 IBCSG 23-01 研究^[7],均证明对前哨淋巴结有限数目阳性且接受保乳治疗的早期乳腺癌患者可不进一步清扫腋窝淋巴结。ACOSOG Z0011 研究^[6,9]是一项多中心 III 期非劣效性研究,该研究纳入的是临床分期 T₁₋₂N₀M₀ 期且接受保乳手术及前哨淋巴结活检术患者,前哨淋巴结活检证实为 1~2 个阳性,其中 44% 为微转移、56% 为宏转移;将患者随机分为腋窝清扫组与观察组,全乳放疗采用的是切线野技术,由于终点事件太少而提前终止。该研究 1999—2004 年期间累计入组 891 例患者,腋窝清扫组 445 例,观察组 446 例;中位随访为 6.3 年后腋窝清扫组与观察组分别仅有 2 例(0.5%)和 4 例(0.9%)出现腋窝淋巴结复发($P=0.45$)。两组 5 年 OS 率及 DFS 率亦无差别,分别为 92.5% 和 91.8% ($P=0.25$)、82.2% 和 83.9% ($P=0.14$)。IBCSG 23-01 研究^[7]也是一项多中心的 III 期随机对照研究,该研究纳入的

是原发肿瘤 $<5\text{ cm}$ 且腋窝无可触及的淋巴结患者,所有患者均接受前哨淋巴结活检术,前哨淋巴结为微转移且无囊外侵犯。91%患者接受保乳手术及全乳放疗,9%患者接受全乳切除术。该研究2001—2010年期间共入组931例患者,腋窝清扫组464例,观察组467例;中位随访时间为5年,腋窝清扫组与观察组腋窝复发率均 $<1\%$,分别仅有1例(0.2%)和4例(0.8%),组5年DFS率分别为84.4%和87.8%($P=0.16$),5年OS率分别为97.6%和97.5%($P=0.73$)。

二、省略腋窝淋巴结清扫术对辅助治疗的影响

腋窝淋巴结清扫术是现代乳腺癌手术术的重要组成部分,完整的腋窝淋巴结清扫术不仅能提高肿瘤区域控制率,且能指导辅助治疗决策^[10-11]。在做出不清扫腋窝的决定时必须考虑到这一改变是否会影响辅助治疗的决策。Sávolt等^[12]发现前哨淋巴结阳性的乳腺癌患者腋窝清扫获得的信息对辅助系统治疗的给予无显著影响。Straver等^[13]评估了AMAROS研究中腋窝放疗与腋窝清扫中辅助治疗的差别,也发现尽管腋窝放疗组缺乏淋巴结侵犯范围的相关信息,但其对辅助治疗的选择并无显著影响。多因素分析显示影响辅助化疗给予的因素主要是年龄、组织学分级、多灶性、阳性前哨淋巴结的大小等。

近年来,随着人们对肿瘤生物特性认识的加深及分子生物学技术的发展,一些具有预后价值的多基因标记物被发现。这些多基因标记物比传统临床病理特征更能预测乳腺癌复发风险,并可预测辅助治疗疗效。例如70基因表达谱分析(MammaPrint)可预测乳腺癌的预后,从而帮助临床医生决定哪些患者可以从辅助系统治疗中获益^[14-15]。21基因实验(Oncotype DX)也是通过分析肿瘤组织中21个相关基因来得到一个复发评分以评估ER阳性早期乳腺癌患者的疾病复发风险,并预测辅助化疗的获益^[16-17]。未来这些多基因预后工具可能会越来越多地用于筛选能从辅助系统治疗中获益的患者从而指导辅助治疗。

三、前哨淋巴结阳性患者腋窝其他非前哨淋巴结转移风险的预测

做出不清扫腋窝的决策还需要建立在严格评估前哨淋巴结阳性患者腋窝其他非前哨淋巴结转移风险的基础之上。目前许多研究者已建立了一些具有良好预测价值的模型^[18-20],其中最著名的是美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心建立的非前哨淋巴结多变量预测模型(MSKCC模型)^[19]。MSKCC模型的建立采用了8个变量,包括原发肿瘤的病理大小、核分级、脉管癌栓情况、多灶性、激素受体状态、前哨淋巴结转移的检测方法、阳性前哨淋巴结的数目以及阴性前哨淋巴结的数目等。该模型是利用回顾性病例建立并在前瞻性人群中验证,得到ROC曲线下面积分别为0.76和0.77。Meretoja等^[21]进一步建立前哨淋巴结宏转移患者其他非前哨淋巴结转移 ≥ 4 个的预测模型。该模型包括每个研究中心 ≥ 4 个阳性淋巴结的频率、阳性前哨淋巴结的数目、阴性前哨淋巴结的数目、原发肿瘤的病理大小、前哨淋巴结囊外侵犯等5个变量。Liu等^[22]应用肿瘤大小、前哨淋巴结Kiss-

1表达和前哨淋巴结大小等3个变量建立了更适合中国人群的PKUPH模型。复旦大学附属肿瘤医院的Chen等^[23]也建立了前哨淋巴结转移的预测模型,并正在进行非前哨淋巴结转移预测模型的研究。这些模型的建立可以帮助临床医生及患者评估每例患者腋窝其他非前哨淋巴结转移的风险。但目前腋窝残留淋巴结概率的高低与腋窝复发风险的高低之间的关系并不明确,如何应用这些预测模型指导临床实践尚缺乏相应的证据。尚需要前瞻性临床研究的数据来解答这个问题。

四、省略腋窝淋巴结清扫术的争议

(一)单纯前哨淋巴结活检与腋窝清扫

1.ACOSOG Z0011及IBCSG 23-01研究存在局限性:虽然Z0011及IBCSG 23-01研究结果非常鼓舞人心,但这两项研究均有一定局限性。首先,Z0011研究入组患者是一群预后较好患者,患者中位年龄为55岁,70%患者为T₁期,82%患者激素受体阳性,71%仅有1个阳性淋巴结,44%淋巴结为微转移。IBCSG 23-01研究入组的也是低危的患者,且前哨淋巴结均为微转移状态。这两项研究方案可能并不能推广应用于所有早期乳腺癌患者。其次,Z0011研究及IBCSG 23-01研究仅报道了ER或PR状态,患者Her-2状态并不明确。我们知道分子分型是乳腺癌重要的预后因素,HER-2过表达型与三阴性患者的局部区域复发率更高^[24]。而这两项临床研究均缺少完整的分子生物学信息,且未分析分子分型等肿瘤生物学特征对腋窝复发和生存结果的影响,是否可将上述研究结论直接外推至所有分子亚型尚缺乏充分的证据。另外,Z0011研究中,全乳放疗无严格质控。2014年8月Jagsi等^[25]在JCO上刊登了ACOSOG Z0011研究中全乳照射野的范围,发现50%患者使用高位切线野;在228例有记录放疗细节患者中,18.9%患者除了接受全乳切线野照射外,还接受了区域淋巴结照射,与该研究的入组要求冲突,且这些患者中大部分有多个淋巴结受累。这些均可能对Z0011研究结果产生干扰。另外,随着放疗技术进步,IMRT技术在乳腺辅助治疗中的应用越来越多。此外,大分隔、部分乳腺加速分割照射、全乳放疗同期瘤床加量等放疗模式在乳腺癌辅助治疗中也越来越有前景。这些新放疗技术与放疗模式背景下应用Z0011方案是否安全也需要进一步研究。

2.全乳放疗时腋窝的受照剂量有限:在Z0011研究及IBCSG 23-01研究中,虽然分别有27%、13%患者腋窝存在残留淋巴结未处理,但单纯前哨淋巴结活检组的腋窝复发率却非常低,均不到1%。对这一现象的解释是全乳放疗的贡献,即全乳放疗照射野覆盖一部分低位腋窝淋巴结,清除了腋窝残留肿瘤细胞。目前已有一些剂量学研究评估了全乳放疗对腋窝三站淋巴结区域的覆盖剂量,这些研究大多采用常规切线野技术,结果显示采用切线野进行全乳放疗时腋窝I站淋巴结区域D_{mean}为25~39 Gy,腋窝II站淋巴结区域接受的平均剂量为21~27 Gy^[26-28]。采用逆向调强技术时腋窝I、II站淋巴结区域的平均剂量分别为33、18 Gy^[29]。高位切线野对腋窝的覆盖剂量比标准切线野高,Reznik等^[30]发现采

用高位切线野技术时腋窝 I、II、III 站区域 V_{95} 分别为 79%、51%、49%， D_{mean} 分别为 86%、71%、73%。Belkacemi 等^[31] 报道的数据更低一些，腋窝 I、II 站区域的 D_{mean} 仅为 33、11 Gy，均低于杀灭亚临床病灶所需要的标准剂量（45~50 Gy）。

（二）腋窝放疗与腋窝清扫

1. 腋窝放疗的局部区域控制与生存结果：AMAROS 研究^[32] 比较了哨淋巴结活检阳性患者腋窝放疗与腋窝清扫的差别，提出可以考虑将腋窝放疗作为前哨淋巴结阳性早期乳腺癌患者的标准治疗方式。该研究入组的患者为 $cT_{1-2}N_0M_0$ 的患者。82% 患者接受保乳手术，18% 患者接受全乳切除术。共纳入 4 806 例患者，随机分为腋窝放疗组（2 402 例）和腋窝清扫组（2 404 例），腋窝放疗组有 681 例患者前哨淋巴结为阳性，腋窝清扫组有 744 例。腋窝放疗采用二维前后野对穿技术，处方剂量为 50 Gy 分 25 次 5 周完成，照射范围包括腋窝 I、II、III 站淋巴结及锁骨上区的内侧部分。腋窝清扫范围为 I、II 站，部分选择性清扫 III 站。中位随访 6.1 年后，腋窝放疗组与腋窝清扫组分别仅有 7 例和 4 例出现腋窝复发，腋窝 5 年复发率分别为 1.19% 和 0.43%，两组患者的 5 年 DFS 分别为 82.7% 和 86.9%（ $P=0.18$ ），5 年 OS 分别为 92.5% 和 93.3%（ $P=0.34$ ）。然而，腋窝放疗组的 5 年淋巴水肿的发生率仅为腋窝清扫组的一半，分别为 11% 和 23%（ $P=0.000$ ）。

2. 腋窝放疗的争议：AMAROS 研究中尽管腋窝放疗组腋窝淋巴水肿的发生率比腋窝清扫组降低了一半，但是 11% 仍然比较高，且该研究中位随访时间仅为 6.1 年，对观察腋窝淋巴结水肿可能并不足够。其次，腋窝放疗均采用二维技术，靶区剂量分布不均匀，这也可能影响研究结果。第三，AMAROS 研究中腋窝放疗范围较大，包括了腋窝三组及部分锁骨上淋巴结区域，存在过度治疗风险。在腋窝清扫手术中，腋窝清扫的范围为腋窝第 I、II 站，在尝试以腋窝放疗代替腋窝清扫的治疗策略时，腋窝放疗采用与清扫同样的治疗范围可能更加合理。系统性的全身治疗，包括化疗、内分泌治疗、免疫治疗等可能清除腋窝残留的肿瘤细胞，从而降低腋窝复发率。研究显示 20%~42% 腋窝淋巴结阳性的患者接受新辅助治疗（化疗或免疫治疗）后腋窝淋巴结可获得病理完全缓解^[33-35]，局部区域复发风险也相应地降低^[36]。辅助化疗和内分泌治疗也可降低局部区域复发风险^[37-38]。此外，机体自身免疫功能也可能对控制腋窝内残留的微小病灶起到一定的作用。因此，在决定是否补充腋窝放疗时亦需考虑以上这些因素对腋窝区域控制的贡献。

五、结论

Z0011 及 IBCSG 23-01 研究证明前哨淋巴结 1~2 个阳性的早期乳腺癌患者可不进一步清扫腋窝。但是在推广应用其研究结果时，应充分考虑到这两项研究的局限性。到目前为止，对前哨淋巴结 1~2 个阳性且接受保乳治疗的早期乳腺癌患者而言，最佳的区域治疗手段尚不清楚，需要大样本前瞻性临床研究来解决这一问题。在制定临床策略时，评估每例患者腋窝残留风险从而制定个体化治疗方案非常重

要。

参 考 文 献

- [1] Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma [J]. Arch Surg, 1992, 127 (4): 392-399. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
- [2] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer [J]. JAMA, 1996, 276 (22): 1818-1822. DOI: 10.1001/jama.1996.03540220042028.
- [3] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349 (6): 546-553. DOI: 10.1056/NEJMoa012782.
- [4] 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 (10): 927-933. DOI: 10.1016/S1470-2045 (10) 70207-2.
- [5] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (30): 7703-7720. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.001.
- [6] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection with no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2011, 305 (6): 569-575. DOI: 10.1001/jama.2011.90.
- [7] 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 [J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (4): 297-305. DOI: 10.1016/S1470-2045 (13) 70035-4.
- [8] Lyman GH, Temin S, Edge SB, 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, 2014, 32 (13): 1365-1383. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1177.
- [9] Giuliano AE, 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. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
- [10] Collar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime [J]. Curr Surg, 2003, 60 (3): 329-337. DOI: 10.1016/S0149-7944 (02) 00777-8.
- [11] Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894 [J]. Ann Surg, 1894, 20 (5): 497-555.
- [12] Savolt A, Polgar C, Musonda P, et al. Does the result of completion axillary lymph node dissection influence the recommendation for adjuvant treatment in sentinel lymph node-positive patients? [J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13 (5): 364-370. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.04.004.
- [13] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (5): 731-737. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7554.
- [14] van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (25): 1999-2009. DOI: 10.1056/NEJMoa021967.
- [15] Buyse M, Loi S, Van't Veer L, et al. Validation and clinical utility

of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98 (17) : 1183-1192. DOI: 10.1093/jnci/djj329.

- [16] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (27) : 2817-2826. DOI: 10.1056/NEJMoa041588.
- [17] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (23) : 3726-3734. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7985.
- [18] Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8 (1) : 66. DOI: 10.1186/1471-2407-8-66.
- [19] Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10 (10) : 1140-1151. DOI: 10.1245/ASO.2003.03.015.
- [20] Meretoja TJ, Leidenius MHK, Heikkilä PS, et al. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104 (24) : 1888-1896. DOI: 10.1093/jnci/djs455.
- [21] Meretoja TJ, Audisio RA, Heikkilä PS, et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138 (3) : 817-827. DOI: 10.1007/s10549-013-2468-3.
- [22] Liu M, Wang S, Pan L, et al. A new model for predicting non-sentinel lymph node status in Chinese sentinel lymph node positive breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8) : e104117. DOI: 10.1371/journal.pone.0104117.
- [23] Chen JY, Chen JJ, Yang BL, et al. Predicting sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population; assessment of an existing nomogram and a new predictive nomogram [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135 (3) : 839-848. DOI: 10.1007/s10549-012-2219-x.
- [24] Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (10) : 1684-1691. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
- [25] Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (32) : 3600-3606. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5838.
- [26] Krasin M, McCall A, King S, et al. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47 (2) : 327-333. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00449-1.
- [27] Aristie C, Chionne F, Marsella AR, et al. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose; results of a prospective study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51 (1) : 69-73. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01595-4.
- [28] Orecchia R, Huscher A, Leonardi MC, et al. Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes [J]. *Br J Radiol*, 2005, 78 (925) : 51-54. DOI: 10.1259/bjr/29242407.
- [29] 张丽, 王玉洁, 俞晓立, 等. 乳腺癌保乳术后全乳逆向 IMRT 对腋窝 I—III 站及前哨淋巴结剂量覆盖评估 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23 (6) : 468-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.06.002.
- Zhang L, Wang YJ, Yu XL, et al. Dose coverage of axillary levels I—III and sentinel lymph node area by inverse-planned intensity-modulated radiotherapy for whole breast irradiation in patients with breast cancer after breast-conserving surgery [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2014, 23 (6) : 468-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.06.002.
- [30] Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (1) : 163-168. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.065.
- [31] Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I—II and the sentinel node area [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (8) : 2023-2028. DOI: 10.1093/annonc/mdt151.
- [32] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12) : 1303-1310. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
- [33] Straver ME, Rutgers EJT, Russell NS, et al. Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (13) : 2284-2292. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.04.029.
- [34] Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T₁ to T₃ tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (5) : 1304-1310. DOI: 10.1200/JCO.2005.15.1304.
- [35] Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (10) : 3177-3184. DOI: 10.1245/s10434-012-2484-2.
- [36] Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (32) : 3960-3966. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.8369.
- [37] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9472) : 1687-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- [38] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9793) : 771-784. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

(收稿日期: 2015-01-22)