

乳腺癌内乳区淋巴结照射研究进展

丛斌斌 于金明 王永胜

250200 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院(丛斌斌);250117 济南,山东大学附属山东省肿瘤医院乳腺病中心(丛斌斌,王永胜),放疗科(于金明)

通信作者:王永胜,Email:wangysh2008@aliyun.com;于金明,Email:sdyujinming@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.023

【摘要】 乳腺癌内乳区淋巴结照射能够降低局部和远处复发并改善患者的生存,NCCN 指南也在内乳区淋巴结照射方面进行了相应的更新,但由于内乳区淋巴结照射造成的心肺损伤不容忽视,因此需要提供更为准确的个体化内乳区放疗指征。内乳区前哨淋巴结活检能够以微创的方法评估内乳区淋巴结的转移情况,为内乳区淋巴结照射提供准确的放疗指征,使乳腺癌患者获得更大的生存获益。本文主要从内乳区放疗获益、不良反应控制及内乳区前哨淋巴结活检指导放疗的探讨等方面进行了综述。

【关键词】 乳腺肿瘤/放射疗法; 内乳区淋巴结/照射; 进展

基金项目:国家自然科学基金(81502314);山东省自然科学基金(ZR2014HZ003);济南大学研究生创新基金(YCXB15006)

Research progress in internal mammary lymph node irradiation for breast cancer Cong Binbin, Yu Jinming, Wang Yongsheng

School of Medicine and Life Science, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Ji'nan 250200, China (Cong BB); Breast Disease Center (Cong BB, Wang YS), Department of Radiation Oncology (Yu JM), Shandong Provincial Cancer Hospital, Shandong University, Ji'nan 250117, China

Corresponding authors: Wang Yongsheng, Email:wangysh2008@aliyun.com; Yu Jinming, Email:sdyujinming@126.com

【Abstract】 Internal mammary lymph node irradiation (IMLNI) could reduce local recurrence and distant recurrence and improve survival. The NCCN Guidelines have updated the recommends in IMLNI. However, the relative toxicities of IMLNI to the heart and lungs should be carefully considered by clinicians, so individualized indications for IMLNI are needed. Internal mammary sentinel lymph node biopsy (IM-SLNB) could be an accurate technique to guide IMLNI with minimally invasive staging, and provide more survival benefits to patients. This article reviews the benefits of IMLNI, controls of the side effect, and discussion of IMLNI guided by IM-SLNB.

【Key words】 Breast neoplasms/radiotherapy; Internal mammary lymph node/irradiation; Progress

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81502314); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2014HZ003); Graduate Innovation Foundation of University of Jinan (YCXB15006)

乳腺癌内乳区淋巴结(internal mammary lymph node, IMLN)转移状况与腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)一样,都是乳腺癌重要的预后指标^[1-3]。乳腺癌扩大根治术的研究结果显示,ALN 阳性患者中 28%~52% 存在 IMLN 转移,ALN 阴性患者中有 5%~17% 存在 IMLN 转移^[4-6]。近几年随着有关乳腺癌 IMLN 照射(IMLN irradiation, IMLNI)获益的几项大型临床试验结果的公布,以及 2016 年乳腺癌 NCCN 指南在 IMLNI 方面推荐的更新,IMLNI 的获益、不良反应和

指征也受到越来越多的关注。

一、乳腺癌内乳区放疗获益

当前,分子分型指导的、优效的全身治疗能降低乳腺癌远处转移及局部区域复发导致的死亡风险,但更重要的是在此基础上合理的局部区域治疗,将对患者的生存获益发挥更大作用^[7]。乳腺癌术后辅助放疗不但能降低患者局部区域复发,而且能降低远处转移风险,进而改善患者生存^[8-9]。EBCTCG 的一项荟萃分析结果显示,放疗能降低接受全身治

疗乳腺癌的复发率和死亡率(P 均 <0.05),放疗后 10 年每避免 1.5 例复发(包括局部和远处)就可转换为 20 年时 1 例乳腺癌死亡的降低^[10]。IMLNI 可以通过降低内乳区复发和远处转移的风险给患者带来生存获益。

1. 前瞻性随机临床试验及其荟萃分析: 研究结果显示, 区域淋巴结(包括 IMLN)照射组的 10 年 OS 与无区域淋巴结照射组相近, 但 DFS 显著高于无区域淋巴结照射组($P=0.01$)^[11]。EORTC2 2922/10925 研究结果也显示, 区域淋巴结(包括 IMLN)照射组的 10 年 OS 高于无区域淋巴结照射组($P=0.06$), DFS 显著高于无区域淋巴结照射组($P=0.04$), DMFS 也显著高于无区域淋巴结照射组(78.0% : 75.0%, $HR=0.86, 95\%CI$ 为 0.76~0.98, $P=0.02$), 乳腺癌死亡率显著降低(12.5% : 14.4%, $HR=0.82, 95\%CI$ 为 0.70~0.97, $P=0.02$)^[12]。另外, French 研究组的结果显示, IMLNI 组较内乳区淋巴结不放疗组 OS 提高 3.3%, 多因素分析显示 IMLN 转移的高危亚组接受 IMLNI 也无 OS 获益^[13]。

上述 3 项研究均将 OS 作为主要研究终点, 然而均未达到该研究终点。分析原因为 MA.20 研究入组患者中, 9.7% 为 ALN 阴性, 85.0% 为 ALN 1~3 个阳性, 5.3% 为 ALN ≥ 4 个阳性, ALN ≥ 4 个阳性患者入组比例较低, 这将会潜在的降低区域淋巴结(包括 IMLN)照射带来的 OS 获益^[11]; EORTC2 2922/10925 研究入组患者中, 44% 为 ALN 阴性和中央象限肿瘤, 43% 为 ALN 1~3 个阳性, 这些 IMLN 转移的低危因素稀释了区域淋巴结(包括 IMLN)照射对生存获益的作用^[12]; French 研究组中 24.8% 患者为 ALN 阴性, 44.1% 为 ALN 1~3 个阳性, 31.1% 为 ALN ≥ 4 个阳性; 该研究存在的不足是试验设计时设定了 25% 的 IMLN 转移率及 10% 的绝对治疗获益, 从而降低了该试验在 IMLNI 获益方面的统计学效力^[13]。区域淋巴结照射的前瞻性随机临床研究具体情况见表 1。Budach 等^[14]对以上 3 项研究进行了 Meta 分析, 结果显示包

括 IMLN 的区域淋巴结放疗可以显著提高患者 OS ($HR=0.88, 95\%CI$ 为 0.80~0.97, $P=0.012$) (绝对获益分别为 1.6%、1.6%、3.3%), DFS ($HR=0.85, 95\%CI$ 为 0.77~0.94, $P=0.002$) 和 DMFS ($HR=0.82, 95\%CI$ 为 0.73~0.92, $P=0.001$)。

2. 乳腺癌 NCCN 指南与专家共识: 在 MA.20、EORTC2 2922/10925 和 French 三项研究的最终结果公布之前, 2015 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识会上, 对乳腺癌保乳手术的 ALN 阳性患者, 54% 专家同意只行全乳放疗, 30% 专家同意全乳和区域淋巴结(不包括 IMLN)放疗, 只有 16% 专家同意全乳和区域淋巴结(包括 IMLN)放疗, 而对乳房单切的患者是否进行 IMLNI 并未达成一致意见^[15]。而且, 2015 年乳腺癌 NCCN 指南也只是按照 II_B 类证据推荐乳房单纯切除手术和保留乳房手术的 ALN 阳性患者行 IMLNI。因此, 需要更多的临床研究数据来明确 IMLNI 的治疗抉择。在 MA.20、EORTC2 2922/10925 和 French 三项研究结果及相应 Meta 分析公布之后, 2016 年乳腺癌 NCCN 指南也在 IMLNI 方面进行了相应更新, 对接受乳房单纯切除手术和保留乳房手术的患者, ≥ 4 个 ALN 阳性的推荐 IMLNI (I 类证据), 1~3 个 ALN 阳性的强烈考虑 IMLNI (II_A 类证据)^[16]。

3. 前瞻性队列研究: DBCG-IMN 研究的结果进一步增强了 IMLNI 的循证医学证据, 该研究共入组 3 089 例 ALN 阳性早期乳腺癌患者, 其中 1 492 例(48%) 右侧乳腺癌行 IMLNI, 1 597 例(52%) 左侧乳腺癌为了避免放疗造成的心脏损伤而不进行 IMLNI, 均接受标准的全身治疗; 中位随访 8.9 年, 结果显示 IMLNI 的 8 年 OS 显著高于内乳区不放疗 [75.9% (95%CI 为 73.6%~78.0%) : 72.2% (95%CI 为 69.9%~74.4%)], $HR=0.82, 95\%CI$ 为 0.72~0.94, $P=0.005$], IMLNI 的 8 年累积乳腺癌死亡率低于内乳区不放疗 [20.9% (95%CI 为 18.8%~23.0%) : 23.4% (95%CI 为 21.3%~25.5%)], $HR=$

表 1 乳腺癌区域淋巴结照射前瞻性随机临床试验的情况汇总

项目	MA.20 ^[11]	EORTC22922/10925 ^[12]	French ^[13]
入组时间(年)	2000—2007	1996—2004	1991—1997
入组病例数(人)	1832	4004	1334
中位年龄(岁)	54	54	57
乳房手术方式	100%保乳	76.1%保乳	100%单切
辅助化疗(%)	91%	84.4%	60.9%
入组条件	ALN 阳性/高危 ALN 阴性	ALN 阳性/内侧及中央区肿瘤	ALN 阳性/内侧及中央区肿瘤
ALN 0 个	9.7%	44.4%	24.8%
ALN 1~3 个	85.0%	43.1%	44.1%
ALN ≥ 4 个	5.3%	12.5%	31.1%
靶区照射范围	全乳±区域 LN	全乳/胸壁±区域 LN	胸壁+锁上区±IMLN
IMLNI 肋间	1—3	内下象限肿瘤 1—5, 其他象限肿瘤 1—3	1—5
乳房/胸壁剂量	50 Gy 分 25 次	50 Gy 分 25 次	入组中心决定
试验组 IMLNI 剂量	45 Gy 分 25 次	50 Gy 分 25 次	45 Gy 分 25 次
中位随访时间(年)	9.5	10.9	11.3
OS 改善	1%, $P=0.38$	1.6%, $P=0.06$	3.3%, $P=0.80$
DFS 改善	5%, $P=0.01$	3.0%, $P=0.04$	3.3%, $P=0.35$

0.85, 95%CI 为 0.73~0.98, $P=0.030$]^[17]。然而,在临床实践中左侧乳腺癌接受 IMLNI 导致的心血管损伤将会抵消部分 IMLNI 带来的 OS 获益,因此我们需要选择合适的患者进行 IMLNI。

二、内乳区放疗不良反应控制

1. IMLNI 导致的不良反应:乳腺癌 IMLNI 能使周围正常组织受到照射,导致心血管损伤和肺损伤的发生。Darby 等^[18]对乳腺癌放疗与缺血性心脏病发生风险的关系进行研究,发现左侧乳腺癌心脏大血管的平均受量为 6.6 Gy,右侧乳腺癌心脏大血管的平均受量为 2.9 Gy,心脏大血管受量每增加 1 Gy 时冠脉疾病发生率增加 7.4%。Hooning 等^[19]对 20 世纪 80 年代接受 IMLNI 与 IMLN 不放疗的患者进行比较,结果显示 IMLNI 能显著增加心脏损伤的风险($HR=1.72$, 95%CI 为 1.22~2.41, $P=0.002$)。Nilsson 等^[20]对 1970—2003 年间进行乳腺癌区域淋巴结(包括 IMLN)照射和不进行照射的患者研究发现,区域淋巴结(包括 IMLN)照射能够显著增加心脏损伤的风险($OR=1.80$, 95%CI 为 1.1~2.8)。MA.20 研究结果显示,区域淋巴结(包括 IMLN)照射组较区域淋巴结不照射组 II 级以上急性肺炎的发生率增加(1.2% : 0.2%, $P=0.010$),而心脏不良事件未增加[0.9%(8/893) : 0.4%(4/927), $P=0.260$]^[11];仍需注意的是晚期放射性心脏不良反应的中位潜伏期可能长达 10 年以上,因此该研究的的心脏安全性尚需要更长时间的随访才能下定论。DBCg-IMN 研究中关于放疗心脏损伤方面的分析显示,右侧乳腺癌 IMLNI 能够获得满意的内乳区照射剂量,而左侧乳腺癌不进行 IMLNI 能够降低因缺血性心肌损伤导致的死亡^[17,21]。Cao 等^[22]研究发现左侧乳腺癌患者 IMLNI 较 IMLN 不放疗会显著增加心脏照射剂量[心脏(1150.5±230.9) cGy : (568.9±205.4) cGy, $P=0.000$;左室(1109.7±397.9) cGy : (810.8±276.1) cGy, $P=0.013$]。

Caussa 等^[23]评估了同步曲妥珠单抗+放疗(包括 IMLNI)的心脏毒性,106 例患者中 88 例(其中 40 例左侧乳腺癌)行 IMLNI,中位随访 28 个月,其中 5 例出现 ≥2 级左室收缩功能异常。Cao 等^[22]研究显示,同步曲妥珠单抗靶向治疗的左侧乳腺癌患者,IMLNI 对导致左室射血功能异常具有边缘意义($P=0.088$),多元分析显示 IMLNI 是左室射血功能异常的独立危险因素($HR=0.038$, 95%CI 为 0.003~0.542, $P=0.016$)。在目前乳腺癌多学科综合治疗模式下,放疗后不良反应的关注点也和既往有所不同,随着 HER-2 阳性患者靶向治疗普及,IMLNI 导致心脏毒性将会受到越来越多关注。

2. IMLNI 不良反应的控制:过时的放疗技术可能导致放射性损伤发生的增加^[24-27],而如今随着放疗设备的不断革新和放疗技术的不断进步,乳腺癌患者的靶区勾画更精准,正常组织的照射剂量更低,放疗所致心肌损伤和肺损伤的风险可能会更低^[28]。MacDonald 等^[29]通过质子线对区域淋巴结(包括 IMLN)进行照射,结果显示该技术能够避免对周围正常组织的照射而不改变靶区受量。在心脏受量方面,IMRT 与 3DCRT 相比能改变对心脏的平均剂量和低剂量体积,降

低高剂量体积^[30]。French 研究组中位随访 11.3 年的结果显示,IMLNI 组与不放疗组在放射线所致 3—4 级慢性不良反应方面的发生率相似[3.1%(21/672) : 2.3%(15/662)],且心脏不良事件发生率无差异[2.2%(15/672) : 1.7%(11/662)]^[13]。个体化的放疗体位也能够降低周围组织器官的照射剂量,俯卧位照射能够有效的减少肺组织的照射剂量,也能够较好的保护心脏^[31]。另外,呼吸门控技术的应用也能够有效的降低心脏的照射剂量,而 IMLN 靶区的照射剂量不受影响^[29,32]。深吸气末屏气技术能够增加心脏与靶区间的空间距离,从而降低心脏在切线野内的受照剂量^[33]。同样,减少内乳区照射的肋间数目,也能够有效的降低对心脏大血管和肺组织的受照剂量。本机构对乳腺癌扩大根治术的资料回顾性研究发现,IMLN 转移集中于第 1—3 肋间,因此不推荐对第 4、5 肋间的 IMLN 进行照射,通过精准的内乳区靶区勾画,可以减少 IMLNI 所导致的心肺损伤的发生^[34]。该推荐已作为加拿大国立癌症研究院 MA.20 研究内乳区放疗靶区勾画的依据^[11]。

虽然,现代先进的精确放疗技术能够很好的规避对正常组织的照射,通过分次照射的过程,也能够让肿瘤组织的损伤累积超过周围正常组织,但限于人体解剖位置的纵横交错,无论多么先进的放疗技术也难以将放疗靶区周围正常组织的受照射剂量降低到零。目前,正常组织的放射性损伤,在很大程度上仍然是我们在临床实践中权衡一个具体患者放疗适应证时最大的顾虑。

三、内乳区前哨淋巴结活检引导下内乳区放疗可行性探讨

虽然 2016 年 NCCN 指南推荐 ≥4 个 ALN 阳性患者行 IMLNI,1~3 个 ALN 阳性的强烈考虑 IMLNI^[16],但依据 ALN 转移状况来判断 IMLN 转移风险,其中低风险并不意味着 IMLN 无转移,而高风险也不意味着 IMLN 存在转移。乳腺癌扩大根治术的研究结果显示,≥4 个 ALN 阳性患者中 38.3%(36.8%~46.2%)存在 IMLN 转移,1~3 个 ALN 阳性中 19.6%(18.8%~26.7%)的 IMLN 转移,ALN 阴性中 9.2%(4.4%~16.8%)的 IMLN 转移,值得注意的是 ≥4 个 ALN 阳性患者中 60%左右为 IMLN 无转移,而 ALN 阴性患者中 9%左右存在 IMLN 转移^[1,35-37]。因此,NCCN 指南推荐的内乳区放疗指征可能会导致 IMLN 的治疗过度或者治疗不足,需要利用更准确的操作技术来评估 IMLN 的转移情况,进而为 IMLNI 提供指导。IMLN 活检明确 IMLN 转移状况后,对 IMLN 转移的患者行 IMLNI 能够取得更好的生存获益,Veronesi 等^[38]对 663 例接受 IMLN 活检的患者进行研究,68 例[10.3%(68/663)]确诊为 IMLN 转移并行 IMLNI,发现 IMLN 阳性接受放疗的 5 年 OS 为 95%,且与 IMLN 阴性不进行放疗的 OS 无差异($P=0.251$)。

目前,内乳区前哨淋巴结活检(internal mammary sentinel lymph node biopsy, IM-SLNB)能够以微创的方法评估 IMLN 转移状况,对 IMLN 进行准确分期并指导 IMLNI^[39]。虽然,自第 6 版 AJCC 指南开始就已经纳入 IM-SLNB 的概念,并将

其作为确定乳腺癌分期的诊断技术^[40],但传统核素示踪剂注射技术得到的内乳区前哨淋巴结(internal mammary sentinel lymph node, IM-SLN)显像率较低,限制了 IM-SLNB 的临床应用。IM-SLNB 相关研究显示,IM-SLNB 成功率为 60%~100%,但 IM-SLN 显像率平均仅为 13% (0%~37%)^[41]。本中心通过“新型核素示踪剂注射技术”,在乳腺超声引导下将核素示踪剂注入乳晕外周 6 点和 12 点位的乳腺腺体层内,同时增加注射点的注射体积以提高注射点局部张力,该新型注射技术较传统注射技术能够显著提高 IM-SLN 显像率(71.1% : 15.5%, $P < 0.001$),而腋窝前哨淋巴结显像率两组间无差异(98.9% : 98.3%, $P = 0.712$),IM-SLN 显像的数目两组间也无差异($P = 0.629$)^[41]。新型注射技术的准确性已经得到初步验证,验证的结果显示该技术能够准确指导 IM-SLNB^[42]。截至目前,通过该技术共对 291 例[95.7% (291/304)]患者进行了 IM-SLNB,IM-SLNB 成功率为 96.9% (282/291),IM-SLN 显像率为 70.0% (304/434),检出 IM-SLN 中位数为 2 (1~5 个),分布于第 1 [1.5% (7/461)]、第 2 [41.9% (193/461)]、第 3 [41.6% (192/461)]、第 4 [14.3% (66/461)] 肋间和第 5 [0.7% (3/461)] 肋间,全部转移 IM-SLN 都位于第 2 [65.4% (34/52)] 和第 3 [34.6% (18/52)] 肋间^[42]。临床 ALN 阴性患者 IM-SLN 转移率为 8.9% (19/214),临床 ALN 阳性的 IM-SLN 转移率为 25.0% (17/68)。IM-SLN 转移患者中,47.2% (17/36) 发生了分期改变,其中 5 例由 IA 期完善至 II_A 期,4 例由 II_A 期完善至 II_B 期,8 例由 III_A 期完善至 III_C 期。IM-SLN 转移患者均接受了 IMLNI。ALN ≥ 4 个阳性患者中,58.1% (25/43) 的因检出的 IM-SLN 阴性而避免了 IMLNI; ALN 1-3 个阳性患者中,84.7% (61/72) 的因 IM-SLN 阴性而避免了 IMLNI。

四、小结与展望

循证医学的证据已经证实,乳腺癌 IMLNI 能够改善患者的生存、降低乳腺癌的复发风险,NCCN 指南也对 IMLNI 进行了相应的更新,但由于 IMLNI 造成的心肺损伤不容忽视,因此需要提供更为准确的个体化内乳区放疗指征。然而,仅仅依据 ALN 状况指导内乳区放疗,将会导致部分患者治疗过度或治疗不足,但 IM-SLNB 能够以微创的方法评估 IMLN 转移情况,为 IMLNI 提供准确的放疗指征,从而更好的筛选患者进行 IMLNI,使乳腺癌患者获得更大的生存获益。

参 考 文 献

- [1] Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients [J]. Ann Surg, 1983, 198 (6): 681-684. DOI: 10.1097/0000658-198312000-00002.
- [2] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes [J]. Ann Surg, 1985, 202 (6): 702-707. DOI: 10.1097/0000658-198512000-00007.
- [3] Cody III HS, Urban JA. Internal mammary node status; a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 1995, 2 (1): 32-37. DOI: 10.1007/BF02303699.
- [4] Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel

- node biopsy in breast cancer [J]. Surg Oncol, 2001, 10 (1-2): 25-33. DOI: 10.1016/S0960-7404(01)00017-2.
- [5] Morrow M, Foster RS Jr. Staging of breast cancer; a new rationale for internal mammary node biopsy [J]. Arch Surg, 1981, 116 (6): 748-751.
- [6] Johnson N, Soot L, Nelson J, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer [J]. Am J Surg, 2000, 179 (5): 386-388. DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00365-2.
- [7] Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes; ending the debate [J]. Lancet, 2014, 383 (9935): 2104-2106. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60192-6.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 366 (9503): 2087-2106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
- [9] Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to III_A breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (14): 2713-2718. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.096.
- [10] EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials [J]. Lancet, 2014, 383 (9935): 2127-2135. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- [11] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (4): 307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340.
- [12] Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (4): 317-327. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369.
- [13] Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86 (5): 860-866. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.021.
- [14] Budach W, Kammers K, Boelke E, et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—a meta-analysis of randomized trials [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 267. DOI: 10.1186/1748-717X-8-267.
- [15] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 [J]. Ann Oncol, 2015, 26 (8): 1533-1546. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
- [16] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 1 [Z]. NCCN, 2016.
- [17] Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (4): 314-320. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6456.
- [18] Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (11): 987-998. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
- [19] Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99 (5): 365-375. DOI: 10.1093/jnci/djk064.
- [20] Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke [J]. Br J Cancer, 2009, 100 (5): 811-816. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604902.
- [21] Thorsen LBJ, Thomsen MS, Berg M, et al. CT-planned internal

- mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study; benefit versus potentially harmful effects [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53 (8) : 1027-1034. DOI: 10.3109/0284186X.2014.925579.
- [22] Cao L, Cai G, Chang C, et al. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (1) : 1042-1054. DOI: 10.18632/oncotarget.6053.
- [23] Caussa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47 (1) : 65-73. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.08.013.
- [24] Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment [J]. *Cancer*, 2007, 110 (8) : 1840-1850. DOI: 10.1002/cncr.22965.
- [25] Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7 : 9. DOI: 10.1186/1471-2407-7-9.
- [26] Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (1) : 14-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033.
- [27] Taylor CW, McGale P, Povall JM, et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73 (4) : 1061-1068. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.066.
- [28] Taylor C, Darby SC. Ischemic heart disease and breast cancer radiotherapy: the way forward [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174 (1) : 160-161. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9131.
- [29] MacDonald SM, Jimenez R, Paetzold P, et al. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation, dose comparisons and treatment delivery [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8 : 71. DOI: 10.1186/1748-717X-8-71.
- [30] Coon AB, Dickler A, Kirk MC, et al. Tomotherapy and multifield intensity-modulated radiotherapy planning reduce cardiac doses in left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78 (1) : 104-110. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1705.
- [31] Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, et al. Phase I — II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (16) : 2236-2242. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1041.
- [32] Ma JL, Li JY, Xie J, et al. Post mastectomy linac IMRT irradiation of chest wall and regional nodes; dosimetry data and acute toxicities [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8 : 81. DOI: 10.1186/1748-717X-8-81.
- [33] Fung E, Hendry J. External beam radiotherapy (EBRT) techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure [J]. *Radiography*, 2013, 19 (1) : 73-78. DOI: 10.1016/j.radi.2012.09.007.
- [34] Yu JM, Li G, Li JB, et al. The pattern of lymphatic metastasis of breast cancer and its influence on the delineation of radiation fields [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (3) : 874-878. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.252.
- [35] Huang O, Wang LP, Shen KW, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2, 269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107 (3) : 379-387. DOI: 10.1007/s10549-007-9561-4.
- [36] Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery [J]. *Cancer*, 1981, 47 (1) : 170-175. DOI: 10.1002/1097-0142 (19810101) 47: 1 < 170:: AID-CNCR2820470128>3.0.CO;2-C.
- [37] Noguchi M, Ohta N, Thomas M, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients [J]. *J Surg Oncol*, 1993, 52 (1) : 26-30. DOI: 10.1002/jso.2930520108.
- [38] Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (9) : 1553-1560. DOI: 10.1093/annonc/mdn183.
- [39] Cong BB, Qiu PF, Wang YS. Internal mammary sentinel lymph node biopsy: minimally invasive staging and tailored internal mammary radiotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (7) : 2119-2121. DOI: 10.1245/s10434-014-3650-5.
- [40] Connolly JL. Changes and problematic areas in interpretation of the AJCC cancer staging manual, 6th edition, for breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130 (3) : 287-291.
- [41] Qiu PF, Cong BB, Zhao RR, 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000001790.
- [42] Cong BB, Qiu PF, Liu YB, et al. Validation study for the hypothesis of internal mammary sentinel lymph node lymphatic drainage in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (27) : 41996-42006. DOI: 10.18632/oncotarget.9634.

(收稿日期: 2016-06-17)