

乳腺癌各亚型新辅助化疗后腋窝淋巴结病理完全缓解影响因素分析

苗璐^{1,2,3,4}, 朱雪亮^{1,2,3,4}, 高晋南^{1,2,3,4*}

(1. 山西医科大学第三医院, 山西 太原 030032; 2. 山西白求恩医院, 山西 太原 030032;
3. 山西医学科学院, 山西 太原 030032; 4. 同济山西医院, 山西 太原 030032)

【摘要】目的 探究初始腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者在新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)之后腋窝淋巴结病理完全缓解(pathological complete response, apCR)的预测因素。方法 共纳入181例淋巴结阳性的穿刺活检病理样本,并且在NAC后进行腋窝淋巴结手术的乳腺癌患者的个人特征及临床、病理特征进行单因素和多因素统计分析。结果 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性(OR 2.19, 95% CI 1.06-4.50), Ki67高表达(OR 3.79, 95% CI 1.02-14.02), NAC后达到乳腺pCR(OR 2.82, 95% CI 1.31-6.06)的患者更有可能达到腋窝淋巴结pCR。结论 HER2阳性、Ki67高表达和达到乳腺pCR的亚型可以是腋窝淋巴结pCR的预测因子,而脉管浸润与腋窝淋巴结pCR的概率较低有关。在HER2阳性亚组中,接受抗HER2靶向治疗可以有效提高腋窝淋巴结pCR率,且达到乳腺pCR和无脉管浸润与腋窝淋巴结pCR相关。在HR阳性亚组中,较低的cT分期和无脉管浸润与腋窝淋巴结pCR相关。

【关键词】新辅助治疗; 乳腺癌; 病理完全缓解; 前哨淋巴结活检

中图分类号: R447

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0383-05

乳腺癌是全球女性最常见的癌症,也是全球女性癌症死亡的主要原因^[1]。目前,乳腺癌手术治疗的观念已经从局部根治性手术转向范围更小、损伤更少的手术,包括乳腺癌保乳手术和腋窝前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)等治疗手段。尤其对于患有局部晚期乳腺癌或有强烈意愿保留乳房的患者,术前进行新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是其最佳选择。研究表明,NAC后的腋窝淋巴结pCR会影响乳腺癌患者的总生存期和无病生存期^[2]。然而,腋窝淋巴结pCR的确切相关因素仍不确定。本研究旨在探究行NAC的淋巴结阳性乳腺癌患者腋窝pCR的预测因素。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集了2012年3月1日至2022年5月30日在山西白求恩医院经穿刺活检病理证实淋巴结阳性的乳腺癌患者的数据。他们在NAC随后进行了腋窝治疗性手术,包括腋窝SLNB和腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection,

ALND)。排除了外院完成NAC或手术,治疗信息不全者;NAC后未行手术治疗者;初诊时即伴有远处转移者;诊断炎性乳腺癌者;未完成预定的新辅助治疗疗程者,包括治疗期间疾病进展导致手术提前者。所有被诊断患有乳腺癌的患者均按照TNM分期(第8版AJCC/TNM手册)^[3]进行分期。在患者入院时对其个人信息进行录入,包括个人的年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、受教育水平、月经状况和乳腺癌或卵巢癌家族史等信息。患者治疗及病理诊断等数据均在术后录入。

1.2 研究方法

本研究完整收集了患者年龄、BMI、月经状态、文化程度、乳腺癌或卵巢癌家族史;疾病特点:TNM分期、病理学特征(组织学类型、激素受体水平、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达状态、Ki67表达状态、分子分型)、原发灶是否达到pCR、是否累及脉管及神经、手术方式、行NAC的具体方案及NAC周期数。将术后腋窝淋巴结病理结果为阳性患者及阴性患者分组,统计相关参数,分析不同因素在两组间的分布情况,并讨论各因素与乳腺癌患者新辅助治疗

收稿日期:2021-08-28;修回日期:2022-12-06

第一作者:苗璐(1996—),女,2020级在读硕士研究生。E-mail:15333616078@163.com

*通信作者:高晋南,男,医学博士,教授,博士研究生导师。研究方向:乳腺癌流行病学。E-mail:15135086600@163.com

后腋窝淋巴结 pCR 的相关性,最终得出影响初诊腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者在接受 NAC 后腋窝淋巴结达到 pCR 的独立预测因素。

1.3 诊断与评估标准

每一位入组患者入院时我们均对其原发乳腺肿瘤进行 14G 粗针穿刺活检,确定其组织学亚型、激素受体(HR)表达情况、人表皮生长因子受体 2(HER2)状态和 Ki67 表达。根据 ASCO-CAP 指南^[4],如果雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)表达量为 $\geq 1\%$,则激素受体表达状态定义为阳性,如果 HER2 原位杂交结果为+++ 或++,则 HER2 状态被视为阳性。根据中国乳腺癌防治协会委员会(CACA-CBCS)的指南^[5],高 Ki67 表达定义为 Ki67 表达量 $\geq 20\%$ 。对有临床可疑腋窝淋巴结转移的患者我们在超声引导下予以 16 G 粗针穿刺活检以明确腋窝淋巴结状态,并在 NAC 之前用钛夹标记阳性腋窝淋巴结。对完成 NAC 后拟行腋窝 SLNB 的患者,我们使用放射性同位素和亚甲蓝染料对其前哨淋巴结进行双示踪标记。此外,我们在其腋窝手术过程中切除 3 个或更多的前哨淋巴结,以降低 SLNB 的假阴性率。所有病理诊断均基于石蜡包埋的组织样本。

1.4 新辅助化疗方案

本研究中大多数患者根据我国和国际指南接受蒽环类药物和紫杉烷类药物进行术前化疗,方案包括表柔比星和环磷酰胺(EC)或多柔比星和环磷酰胺(AC) 3~4 个周期,然后序贯使用紫杉烷类药物(多西他赛或紫杉醇)治疗 3~4 个周期。另一种常用的方案是以蒽环类药物为基础的化疗,使用表柔比星和环磷酰胺(EC),或阿霉素和环磷酰胺(AC)进行 4~6 个周期。少数患者接受紫杉醇和卡铂(PCb)或多西他赛+卡铂(TCb)治疗 6 个周期。除化疗外,大多数 HER2 阳性状态的患者都接受了长达 1 年的曲妥珠单抗的抗 HER2 单靶治疗或曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的抗 HER2 双靶治疗。在治疗过程中根据部分患者的经济状况、对化疗药物不良反应的耐受程度和合并症调整了其治疗方案,并按照其最终接受的化疗方案录入数据。

1.5 数据分析

本研究的数据均使用 SPSS 版本 26.0 (IBM 公司)进行统计学分析。简单的描述性统计使用中位数和区间汇总年龄和 BMI 等连续变量,而分类变量则按频率和相应百分比进行汇总。在最终统计分析时我们将年龄和 BMI 视为分类变量进行分析。采用单变量 χ^2 检验和多变量 Logistic 回归分析相关

因素,探讨达到腋窝淋巴结 pCR 的患者与未达到腋窝淋巴结 pCR 的患者的特征差异,以寻找影响初始腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者在接受 NAC 后腋窝淋巴结达到 pCR 的独立预测因素。将在单变量分析中 $P < 0.05$ 的基线变量纳入到多变量分析中。统计过程中使用显著性阈值为 $P < 0.05$ 的双侧 Wald 检验对回归系数进行显著性检验。

2 结果

2.1 概述

2012 年 3 月 1 日至 2022 年 5 月 30 日山西白求恩医院共有 237 例腋窝淋巴结阳性乳腺癌患者在 NAC 后接受了腋窝手术,根据排除标准排除相关病患数据后,最终分析了 181 例(76%, 181/237)患者的数据。在 181 名患者中,中位年龄为 52 岁,年龄区间从 26~86 岁,中位 BMI 值为 24.6,区间为 17.6~33.3。有 58 例(32%, 58/181)患者在 NAC 后最终达到腋窝淋巴结 pCR。在整个人群中,95 人(52%, 95/181)处于初中及以下教育水平,95 人(52%, 95/181)为绝经前或围绝经期,18 人(10%, 18/181)有乳腺癌或卵巢癌家族史。最常见的临床诊断是 cT2,患者例数为 124(69%, 124/181);cN1,患者例数为 104(57%, 104/181);HER2 阴性,患者例数为 101(56%, 101/181);高 Ki67 表达,患者例数为 155(86%, 155/181)。新辅助治疗方面蒽环类药物加紫杉烷类药物是最常用的治疗方案,高达 137 例(76%, 137/181)患者接受此方案化疗。有 51 例(28%, 51/181)患者达到乳腺原发灶淋巴结 pCR,51 例(28%, 51/181)患者术后病理提示有脉管浸润。

2.2 单变量分析

单变量分析中,BMI($P < 0.05$)、cT 分期($P < 0.05$)、cN 分期($P > 0.05$)、HER2 状态($P > 0.05$)、Ki67 表达($P < 0.05$)、乳腺 pCR($P < 0.05$)和脉管浸润($P < 0.05$)与腋窝淋巴结 pCR 相关。

2.3 多变量分析

我们将单变量分析中 $P < 0.05$ 的基线变量纳入到多变量分析中。在多变量分析中,HER2 状态(对照,阳性, $P < 0.05$)、Ki67 表达(对照,高表达, $P < 0.05$)、乳腺 pCR(对照,达到, $P < 0.05$)和脉管浸润(对照,有, $P < 0.05$)与腋窝淋巴结 pCR 独立相关。其中,HER2 阳性(OR 2.19, 95%CI 1.06~4.50)、Ki67 高表达(OR 3.79, 95%CI 1.02~14.02)、NAC 后达到乳腺 pCR(OR 2.82, 95%CI 1.31~6.06)的患者更容易达到腋窝淋巴

结 pCR, 而脉管浸润患者 (OR 0.23, 95% CI 0.09~0.61) 与腋窝淋巴结 pCR 的可能性较低相关。而 BMI(对照, $\geq 27.9, P > 0.05$), cT 分期(对照, 4, $P > 0.05$), cN 分期(对照, 3, $P > 0.05$) 在 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 率没有统计学差异。腋窝淋巴结 pCR 预测因子的多变量分析结果如表 1 所示。

表 1 多变量分析结果

	OR	95% CI	P
BMI(对照, ≥ 27.9)	0.74	0.45-1.22	0.241
HER2 状态(对照, 阳性)	2.19	1.06-4.50	0.034
Ki67 表达状态(对照, 高表达)	3.79	1.02-14.02	0.046
乳腺 pCR(对照, 达到)	2.82	1.31-6.06	0.008
脉管浸润*(对照, 有)	0.23	0.09-0.61	0.003

*脉管浸润:包括血管浸润及淋巴管浸润

2.4 亚组分析

在 HER2 阳性亚组中共有 80 例患者, 其中 22 例 (28%, 22/80) 未接受抗 HER2 靶向治疗, 58 例 (73%, 58/80) 接受抗 HER2 靶向治疗。接受抗 HER2 靶向治疗 ($P < 0.05$)、达到乳腺 pCR ($P < 0.05$) 和无脉管浸润 ($P < 0.05$) 与腋窝淋巴结 pCR 相关。在 HR 阳性亚组中, cT 分期较低 ($P < 0.05$) 和无脉管浸润 ($P < 0.05$) 与腋窝淋巴结 pCR 相关。亚组分析中有统计学意义的结果如表 2、表 3 所示。三阴性人群由于样本量较少 ($n = 18$), 结果未显示统计学意义。

表 2 HER2 阳性亚组分析结果

	患者数 (%)			P
	总人数 <i>n</i> = 80	达到 apCR <i>n</i> = 33	未达到 apCR <i>n</i> = 47	
抗 HER2 靶向治疗				
未接受治疗	22 (27.5)	5 (15.2)	17 (36.2)	0.038
接受治疗	58 (72.5)	28 (84.8)	30 (63.8)	
乳腺 pCR				
未达到	60 (75.0)	15 (45.5)	45 (95.7)	<0.001
达到	20 (25.0)	18 (54.5)	2 (4.3)	
脉管浸润*				
无	56 (70.0)	29 (87.9)	27 (57.4)	0.003
有	24 (30.0)	4 (12.1)	20 (42.6)	

*脉管浸润:包括血管浸润及淋巴管浸润

3 讨论

3.1 概述

2020 年全球新确诊女性乳腺癌病例约 226 万, 死亡人数约 68 万, 位居女性恶性肿瘤死亡的首

表 3 HR 阳性亚组分析结果

	患者数 (%)			P
	总人数 <i>n</i> = 83	达到 apCR <i>n</i> = 22	未达到 apCR <i>n</i> = 61	
cT 分期				
1	10 (12.0)	7 (31.8)	3 (4.9)	0.008
2	60 (72.3)	11 (50.0)	49 (80.3)	
3	7 (8.4)	2 (9.1)	5 (8.2)	
4	6 (7.2)	2 (9.1)	4 (6.6)	
脉管浸润*				
无	62 (74.7)	20 (90.9)	42 (68.9)	0.041
有	21 (25.3)	2 (9.1)	19 (31.1)	

*脉管浸润:包括血管浸润及淋巴管浸润

位^[6]。2020 年我国女性乳腺癌发病例数达 41 万, 也居女性恶性肿瘤发病首位^[7]。目前国际公认的乳腺癌治疗方法包括手术治疗、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗以及靶向治疗, 乃至仍在研究的免疫治疗^[8]。其中乳腺癌手术治疗的观念已经从局部根治性手术转向范围更小、损伤更少的手术, 包括乳腺癌保乳手术和腋窝 SLNB 等治疗手段。尤其对于患有局部晚期乳腺癌或有强烈意愿保留乳房的患者, 术前进行 NAC 是最佳选择。研究表明^[2], NAC 后的腋窝淋巴结 pCR 会影响乳腺癌患者的总生存期和无病生存期。然而, 腋窝淋巴结 pCR 的确切相关因素仍不确定。

NAC 为患者提供了减少肿瘤负荷, 进行乳腺和腋窝保护性手术以及提高乳腺 pCR 或腋窝 pCR 患者生存的可能性。在 ACOSOG Z1071 (美国外科医师学会肿瘤学组 Z1071 临床试验)^[9]、SN FNAC (新辅助化疗后前哨淋巴结活检试验)^[10] 和 SENTINA (SENTinel 新辅助研究)^[11] 的前瞻性临床试验中, NAC 后腋窝前哨淋巴结活检的检出率要低于预期 (80%~90%), 而假阴性率高于预期 (>10%)。然而, 若去除 >2 个前哨淋巴结并使用放射性同位素和蓝色染料染色可以显著降低假阴性率。

在新辅助治疗的用药方面, HR+乳腺癌对激素类药物比较敏感, 而 HER2+乳腺癌对 HER2 靶向药物比较敏感, TNBC 则对化疗药物比较敏感。因此, 在新辅助化疗方案中, 针对不同分子分型的乳腺癌, 可以选择不同的药物组合, 以提高治疗效果。在预后方面, 不同分子分型的乳腺癌有着不同的预后。HR+乳腺癌的预后相对较好, HER2+乳腺癌的预后略差于 HR+乳腺癌, 而 TNBC 的预后最差。因此, 在选择新辅助化疗方案时, 需要考虑到患者的分子分型, 以制定最合适的治疗方案。最后, 在临

床实践中,分子分型的检测已成为乳腺癌治疗的重要指标之一。对于乳腺癌患者,及时进行分子分型检测,可以帮助医生选择最合适的治疗方案,提高治疗效果和预后^[12]。

本研究中我们发现 HER2 阳性(OR 2.19, 95% CI 1.06–4.50),高 Ki67 表达(OR 3.79, 95% CI 1.02–14.02),或在 NAC 后达到乳腺 pCR 者(OR 2.82, 95% CI 1.31–6.06) 更有可能到达腋窝淋巴结 pCR,而脉管浸润患者(OR 0.23, 95% CI 0.09–0.61)与腋窝淋巴结 pCR 的较低的可能性有关。在 HER2 阳性亚组中,接受抗 HER2 靶向治疗的患者相较未接受抗 HER2 治疗者可以有效地将腋窝淋巴结 pCR 率从 15% 提高到 85%。其中接受抗 HER2 靶向治疗($P < 0.05$)、达到乳腺 pCR($P < 0.05$)和无脉管浸润($P < 0.05$)与腋窝淋巴结 pCR 相关。在 HR 阳性亚组中,cT 分期较低($P < 0.05$)和无脉管浸润($P < 0.05$)与腋窝淋巴结 pCR 相关。

3.2 各预测因素

据报道^[13],初始阳性淋巴结的乳腺癌患者中 35%~63% 可能在 NAC 后达到腋窝淋巴结 pCR,而这一比例在三阴性和 HER2 阳性患者中更高。我们的研究得出了类似的结果,总人数中的 32%,HER2 阳性组中的 40% 的患者在接受 NAC 后达到了腋窝淋巴结 pCR。我们三阴性人群的样本大小相对较小($n=17$),这可能是此人群中未获得显著结果的原因。

Boughey 等^[14]最近报道,在 ER 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者中,NAC 后腋窝淋巴结 pCR 与 Ki67 表达水平相关($\geq 20\%$),这与之前的一些研究一致^[15]。我们的结果同样显示,Ki67 高表达是所有亚型乳腺癌中一个独立的腋窝淋巴结 pCR(OR 3.79, 95% CI 1.02–14.02)的预测因子。然而,Ki67 表达是否有效地提高了特定亚型中的腋窝淋巴结 pCR 尚不清楚。本研究可以提醒医务人员在决定腋窝的治疗策略时将 Ki67 表达水平纳入考虑。

结果还显示乳腺 pCR 对腋窝淋巴结 pCR(OR 2.82, 95% CI 1.31–6.06, $P < 0.05$)具有很强的预测性,这与一些以前的研究类似。Samiei 等^[16]证实了乳腺 pCR 和腋窝淋巴结 pCR 在 cN0 患者新辅助系统治疗后腋窝淋巴结 pCR 的强烈相关性。我们的研究,虽然只包括在诊断时穿刺提示腋窝淋巴结病理阳性的患者,但也得出类似的结论。在 Tadros 等^[17]的研究中,报告有 77 个记录在档的乳腺癌患者,其中 69 例(89.6%, 69/77)被发现达到腋窝淋巴结 pCR。因此在术前预估后确认乳腺 pCR 的患者可以获得豁免 ALND 的机会,从而大大提高他们的生活质量。

根据我们的结果,脉管浸润与腋窝淋巴结 pCR 的概率降低相关(OR 0.23, 95% CI 0.09–0.61, $P < 0.05$)。由 Liedtke 等^[18]进行的研究产生了类似的结果,即脉管浸润与腋窝淋巴结 pCR 的概率升高有关。我们推测,肿瘤组织浸润附近血管或淋巴管,向腋窝传播的病灶与原发病灶是同源,因此它们保持了相同的生物学特征,包括对化疗药物的反应,这使得腋窝淋巴结 pCR 可以通过原发病灶对化疗的反应和脉管浸润情况来预测。

这项研究也有局限性。首先,本研究是在单一学术医疗机构进行的,这可能限制了研究结果的泛用性。其次,回顾性设计也可能带来潜在的选择偏倚,需要前瞻性研究进一步验证。此外,如前所述,一些 HER2 阳性参与者由于经济状况不佳而接受曲妥珠单抗作为抗 HER2 靶向治疗,而并非是出于临床诊断而得出的最佳治疗方案,这可能是我们结果的混淆因素,但这一情况出现的数量较少,因此造成的误差可以接受。

本研究的优势在于,我们关注的是我国中低收入地区的患者,他们在治疗过程中可能面临经济困难。我们的研究结果可以为公共卫生部门进行医疗保健的针对性覆盖提供参考,例如针对特定亚型乳腺癌患者,不仅可以改善其预后,还可以在一定程度上降低政府的医疗成本。

4 结论

我们的研究表明,HER2 阳性、Ki67 高表达和达到乳腺 pCR 的亚型可以是腋窝淋巴结 pCR 的预测因子,而脉管浸润与腋窝淋巴结 pCR 的概率较低有关。在 HER2 阳性亚组中,接受抗 HER2 靶向治疗可以有效提高腋窝淋巴结 pCR 率,且达到乳腺 pCR 和无脉管浸润与腋窝淋巴结 pCR 相关。在 HR 阳性亚组中,cT 分期较低和无脉管浸润与腋窝淋巴结 pCR 相关。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209–249
- [2] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. The Lancet, 2014, 384(9938): 164–172
- [3] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth edition AJCC Cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93–99

(下转第 391 页)

- (4): 604-612
- [11] Zhuang ZH, Pan XH, Zhao K, et al. The effect of interleukin-6 (IL-6), interleukin-11 (IL-11), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and AKT signaling on adipocyte proliferation in a rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2019, **25**: 7218-7227
- [12] Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and human ovarian follicular dynamics [J]. *Semin Reprod Med*, 2015, **33**(4): 270-275
- [13] Xiong YL, Liang XY, Yang X, et al. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, **159**(1): 148-150
- [14] Eser B, Islimye M, Hismiogullart A, et al. The effects of IL-1A and IL-6 genes polymorphisms on gene expressions, hormonal and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, **37**(3): 358-362
- [15] Kayedpoor P, Mohamadi S, Rimzadehbardei L, et al. Anti-inflammatory effect of silymarin on ovarian immunohistochemical localization of tnf-associated with systemic inflammation in polycystic ovarian syndrome [J]. *Int J Morphol*, 2017, **35**(2): 723-732
- [16] Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment [J]. *Front Immunol*. 2021, **12**: 685724
- [17] Spritzer PM. Inflammatory mediators in polycystic ovary syndrome: the case of interleukin-18 [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, **66**(1): 1-2
- [18] Kabakchieva P, Gateva A, Velikova T, et al. Elevated levels of interleukin-18 are associated with several indices of general and visceral adiposity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, **66**(1): 3-11
- [19] Rudnicka E, Kunicki M, Suchta K, et al. Inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 4092470
- [20] Luo L, Gu F, Jie H, et al. Early miscarriage rate in lean polycystic ovary syndrome women after euploid embryo transfer—a matched-pair study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, **35**(5): 576-582
- [21] Kalra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A. Is fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the society for assisted reproductive technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate [J]. *Fertil Steril*, 2013, **100**(1): 208-213
- [22] Sigala J, Sifer C, Dewailly D, et al. Is polycystic ovarian morphology related to a poor oocyte quality after controlled ovarian hyperstimulation for intracytoplasmic sperm injection? Results from a prospective, comparative study [J]. *Fertil Steril*, 2015, **103**(1): 112-118
- [23] Sahu B, Ozturk O, Ranieri M, et al. Comparison of oocyte quality and intracytoplasmic sperm injection outcome in women with isolated polycystic ovaries or polycystic ovarian syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, **277**(3): 239-44
- [24] 于双双, 赵锐, 李芳, 等. 多囊卵巢综合征及中药治疗的临床研究进展 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, **43**(3): 328-332
- (上接第386页)
- [4] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast Cancer: ASCO/CAP guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, **38**(12): 1346-1366
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, **31**(10): 954-1040
- [6] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, **71**(3): 209-249
- [7] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, **48**(1): 87-92
- [8] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2021-2022 [R/OL]. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2021
- [9] Boughey JC, McCall LM, Ballman KV. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial [J]. *Ann Surg*, 2014, **260**(4): 608-614
- [10] Jean-Francois, Boileau, Brigitte, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, **33**(3): 258-264
- [11] Kuehn T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. *The Lancet Oncology*, 2013, **14**(3): 258-263
- [12] 赵娜, 张瑞. 乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检术示踪方法的应用进展 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, **43**(1): 100-103
- [13] Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2017, **3**(4): 549-555
- [14] Boughey JC, Hoskin TL, Goetz MP. Neoadjuvant chemotherapy and nodal response rates in luminal breast cancer: Effects of age and tumor Ki67 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, **29**(9): 5747-5756
- [15] Jain P, Doval DC, Batra U, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019, **49**(4): 329-338
- [16] Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L, et al. Correlation between pathologic complete response in the breast and absence of axillary lymph node metastases after neoadjuvant systemic therapy [J]. *Annals of Surgery*, 2020, **271**(3): 574-580
- [17] Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery [J]. *JAMA Surgery*, 2017, **152**(7): 708
- [18] Liedtke C, Kolberg HC, Kerschke L, et al. Systematic analysis of parameters predicting pathological axillary status (ypN0 vs. ypN+) in patients with breast cancer converting from cN+ to ycN0 through primary systemic therapy (PST) [J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2018, **35**(8): 777-783