

乳腺癌治疗研究进展

李金锋

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺癌预防治疗中心; 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

摘要 乳腺癌为女性发病率最高的恶性肿瘤, 是严重影响女性身心健康的重要疾病。近年来, 乳腺癌的治疗取得长足进步, 在早期乳腺癌的保留乳房和保腋窝治疗等方面获得里程碑式的突破。本文综述不同病期乳腺癌治疗的最新进展。

关键词 乳腺癌; 保乳; 前哨淋巴结; 转移; 治疗

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.002

Research Progress in Breast Cancer Treatment

LI Jinfeng

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education; Breast Cancer Center, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China

Abstract Breast cancer is the highest incidence of malignant disease in women and seriously affects their health physically and mentally. We have achieved great progress in treatment of breast cancer in recent years, especially in some aspects such as breast-conserving therapy and axillary-conserving treatment. The latest advancement of treatments in early and late stages of breast cancer is summarized.

Keywords breast cancer; breast-conserving; sentinel node; metastasis; treatment

近年来, 随着人们对乳腺癌的广泛关注, 研究投入不断加大, 诊治水平不断提高, 原发性乳腺癌治愈率得到提升, 复发转移率下降, 治疗理念也在发生变化, 外科手术更倾向于功能保全及注重生活质量的提高, 对于复发转移的晚期乳腺癌使至肿瘤进展时间延长。

1 早期乳腺癌治疗进展

1.1 乳腺癌原发病灶的处理

乳腺癌原发病灶的切除仍是目前原发性乳腺癌治疗不可或缺的步骤, 但手术范围已明显缩小。自 20 世纪 70 年代 Fisher^[1] 的乳腺癌全身疾病说被广为接受以来, 以解剖学概念为主导的 Halsted 理论受到直接挑战。近年来, 传统根治手术几近绝迹, 改良根治手术(保留胸大肌和/或胸小肌)在乳腺癌治疗的舞台上领跑 40 余年, 至今仍然是外科治疗的主要术式, 尤其在欠发达国家更是如此。自 20 世纪 90 年代几项大

型随机对照试验结果逐步公布之后^[2], 证实保留乳房手术与传统切除乳房手术疗效相同, 这一乳腺癌治疗里程碑式的结论, 给广大乳腺癌患者带来了福音, 不但使患者的身体创伤大大降低, 而且更重要的是保留乳房使患者心理压力得到缓解。自此, 在发达国家, 乳腺癌的保乳治疗逐渐替代全乳房切除手术成为乳腺癌治疗的主流术式, 如今平均 60% 以上的乳腺癌患者采用此术式^[3]。中国规范保乳治疗的开展起步较晚, 人们对保乳治疗的接受程度与人们的传统意识、医务人员的业务与认识水平以及患者的经济状况等诸多因素有关。可喜的是, 近年来国内主要省级以上肿瘤专科医院的保乳手术比例也在逐年提高, 北京大学肿瘤医院乳腺癌预防治疗中心近年来保乳手术的比例已达 40% 以上, 经远期观察疗效确切^[4]。值得注意的是, 随着乳腺癌保乳治疗的普及, 如何规范保乳治疗的行为, 包括手术的切口选择、病变的切除范围、术中切缘的病理评价以及手术后化放疗的综合应用等无

收稿日期: 2014-08-12; 修回日期: 2014-08-14

作者简介: 李金锋, 主任医师, 研究方向为乳腺癌治疗, 电子信箱: jinfengliabc@163.com

引用格式: 李金锋. 乳腺癌治疗研究进展[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 22-26.

一不是保证保乳治疗成功的重要因素。因为保乳治疗失败后会给患者增加二次打击,甚至可能增加远位转移的风险^[5]。由于外科技术的进步以及全身治疗水平的提高,目前保乳手术的局部控制率与以前比较已有明显的改善^[6],既往保乳术后同侧乳房局部复发年度风险为1.0%,现已降至0.5%。尤其以前开展的大型随机临床试验,如今中位随访时间已超过20年,证实保乳治疗的远期疗效并不逊于传统全乳房切除手术^[7-9]。美国乳腺癌与肠癌外科辅助治疗项目(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) B-06试验始于1976年,共纳入1851位患者,随机比较保乳和乳房全切两种术式的结果,经中位20年随访,无病生存(disease free survival, DFS)、无远位转移生存(distant disease free survival, DDFS)和总生存(overall survival, OS)均无显著性差异,死亡风险比(HR)0.97(95%CI=0.83~1.14, P=0.74)^[7]。始于1973年的米兰I试验,纳入701例直径<2 cm的原发性乳腺癌患者,349例行全乳房切除,352例做了保乳手术。20年后,尽管局部复发保乳组多于全切组(8.8% vs 2.3%, P<0.001),但总死亡率无差异(41.7% vs 41.2%, P=1.0)^[8]。而欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) I0801试验于1980—1986年纳入868例直径<5 cm原发性乳腺癌患者,随机分成保乳治疗(448例)和乳房全切手术(420例)两组,20年累积远处转移率在保乳和全切组分别为46.9%和42.6%,两组比较无统计学差异(P<0.05),其OS无论是年龄<50岁还是≥50岁组两种术式亦无差异^[9]。

值得注意的是,近年西方国家的保乳比例有所下降^[10],其原因与手术前磁共振(MRI)检查有密切关系,乳腺癌手术前(尤其是保乳术前)检查MRI几成常规,术前MRI可以检出额外病灶20%,其中5.5%为对侧乳房病变^[11],但MRI的检测特异性又较差,使患者和医生对保乳的可靠性产生疑虑,使本可保乳的患者选择了全乳房切除。有研究显示,应用MRI并未进一步降低保乳手术的局部复发率^[12],提示MRI所检出“隐性”病灶能被适当的辅助治疗(包括放疗和化疗、内分泌治疗等全身治疗)所控制,或者这些病灶实无临床意义。因此, MRI检查并非保乳手术前所必需,反而可能拖延手术时间、增加患者焦虑、增加不必要的手术活检、提高全乳房切除甚至对侧乳房切除的比例。

乳腺癌保乳治疗应该注意以下关键:1)合理选择适应证,根据肿瘤大小和整个乳房的比例,选择既能将肿瘤“干净”切除,又使保留乳房外观可接受的病例;2)切除范围,镜下切缘无癌即可^[13],切除过大影响术后乳房外形,过小则可能导致肿瘤切除不净,坚持术中快速冰冻病理检查切缘,反复或广泛切缘阳性者应放弃保乳;3)保乳术后应接受规范的乳房放疗;4)化疗和内分泌治疗以及生物靶向治疗按常规实施。

1.2 乳腺癌腋窝淋巴结的处理

腋窝淋巴结清扫是Halsted传统根治手术的重要组成部分,至今沿用百余年,改良根治手术之腋窝部分亦无显著改

变。但是,腋窝淋巴结清扫的主要目的除了切除可能的转移病灶之外,更重要的是完成疾病的分期,借以制定后续治疗计划。然而,腋窝淋巴结清扫的主要合并证之一为使大约25%的患者发生术后上肢淋巴水肿^[14]。更为严重的是,一旦出现上肢淋巴水肿,目前尚无理想的治疗方法,换言之,该合并证一旦出现将陪伴患者终生,直接影响患者的生活质量。

自从Krag等^[15]于1993年报道将同位素用于乳腺癌前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)的临床研究以来,前哨淋巴结活检技术日臻成熟。所谓前哨淋巴结,即最有可能发生转移的第一站淋巴结,若将此(组)淋巴结取出,经检查无转移可免除常规腋窝淋巴结清扫,即以损伤小的淋巴结活检手术替代损伤大的淋巴结清扫手术,使患者手术后发生上肢淋巴水肿的风险降至3%以下^[16]。位于意大利米兰的欧洲肿瘤研究所1996年开始SLNB替代腋窝淋巴结清扫的研究,入组950例I~II期原发性乳腺癌患者,随访3~6年,腋窝淋巴结复发仅3例(0.3%)^[17]。美国著名肿瘤中心Memorial Sloan Kettering医院2004年报道,2340例SLNB阴性而未行腋窝淋巴结清扫的患者,经中位31个月的随访观察,腋窝淋巴结复发率0.12%。

SLNB能够替代传统腋窝淋巴结清扫已被大多数乳腺癌治疗学家所接受,美国综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)2002年即推荐SLNB可用于I~II期原发性乳腺癌的诊治,其后分别于2003和2005年得到St. Gallen国际乳腺癌专家共识和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)的认可,目前发达国家的大型乳腺癌诊疗中心均将SLNB技术常规用于原发性乳腺癌的腋窝处理。SLNB的合理应用可使70%的原发性乳腺癌患者免除腋窝淋巴结清扫。由于种种原因,国内开展SLNB工作的单位还不多,北京大学肿瘤医院乳腺中心自2004年将SLNB常规应用临床以来,已使2000余位原发性乳腺癌患者免除腋窝淋巴结清扫,近期总结1363例中位随访39个月的结果,腋窝复发率0.5%,5年DFS 96.3%。

近期由美国和加拿大的80个中心共同完成的大型临床试验NSABP-B32,该试验共有5611位患者参加,经平均95.6个月的随访,结果显示SLNB无论是无病生存、区域控制还是总生存方面均与腋窝淋巴结清扫无异,从而支持SLNB替代腋窝淋巴结清扫的结论^[18]。更有美国外科肿瘤组III期临床试验ACOSOG Z0011,选择有1~2枚SLNB转移的891位患者入组,均实施保乳手术,腋窝处理分成淋巴结清扫和观察两组,中位随访6.3年,结果总生存和无病生存两组比较亦无差异^[19]。为此,2011年瑞士St.Gallen早期乳腺癌综合治疗专家共识和2013年ASCO均推荐在临床检查阴性而SLN存在1~2枚宏转移的乳腺癌患者,若行保乳治疗也可免除腋窝淋巴结清扫^[20,21]。

随着新辅助化疗在临床应用的增多,关于SLNB的手术时机也令人关注。新辅助化疗可使30%以上腋窝淋巴结阳性病例转为阴性,这部分人群若常规施行腋窝淋巴结清扫,

必定造成过度治疗;若对这部分患者在新辅助化疗后、手术之前行SLNB,则可能使腋窝淋巴结达到病理学完全缓解者免除不必要的腋清扫。NSABP B27对428例新辅助化疗后行SLNB研究,前哨淋巴结检出率达88%,假阴性率8.4%^[22]。MD Anderson肿瘤中心的经验,化疗后SLNB的成功率97.4%,假阴性率5.9%^[23]。更有对2000—2007年发表的24项研究的1799位新辅助化疗后SLNB患者的荟萃分析显示,化疗后SLNB的成功率90.0%,假阴性率8.4%^[24]。但近期也有假阴性率高达20.8%的报道^[25],在2012年12月第35届San Antonio乳腺癌会议上,Kuehn等^[26]报告了SENTINA大型多中心临床试验的结果,该试验汇集103家共1737位患者。临床N0者行SLNB,无论结果如何与临床N1(经FNA或CNB证实)患者一起进行新辅助化疗。试验共分4组,SLNB阴性者为A组,化疗后腋窝不再处理;SLNB阳性者为B组,化疗后再行SLNB及腋清扫;临床N1经化疗后达N0者行SLNB加腋清扫为C组,化疗后仍是N1为D组直接行腋清扫。结果显示,化疗前SLNB成功率99.1%,化疗后首次SLNB为80.1%,而化疗后第2次SLNB成功率仅为60.8%。假阴性率方面,化疗后第2次SLNB和化疗后由N1降至N0的首次SLNB分别51.6%和14.2%。说明局部和全身治疗均可影响示踪剂的摄取和SLNB的准确性^[27]。由此可见,对于新辅助化疗后SLNB的可靠性仍存争议,如何最大限度的用好SLNB技术,尚存某些未能解决的问题。另外一项前瞻性临床试验Z1071正在招募进行中,其结果令人期待。

1.3 乳房切除术后的重建

由于肿瘤病期和患者自身的原因,有20%~40%的患者不适合保乳治疗而必须选择乳房全切,对于这部分患者,乳房重建(再造)能够满足多数患者的需求。重建的材料包括自身(如背阔肌皮瓣、腹直肌皮瓣和腹部皮肤脂肪瓣等)和异体(如硅胶假体)。美国乳房切除后重建患者由1998年的46%上升至2007年的63%,其中选择假体植入重建的患者上升尤为明显^[28]。国内由于观念和经济等因素,乳房切除后选择重建的比例还很低,但近年也有增加的趋势。

2 乳腺癌辅助治疗进展

近年来,乳腺癌的辅助治疗正在由粗框型逐渐向个体化转化,由过去的最大剂量的可耐受治疗转向目前的最小剂量的有效治疗。体现了治疗理念的变化,即在治疗癌症的同时,更加注重患者的生活质量。

2.1 由乳腺癌分子分型指导个体化治疗

Perou等^[29]2000年提出乳腺癌分子分型,即管腔型,正常乳腺样型,人表皮生长因子受体2(HER-2)过表达型和基底细胞样型。后又有多名研究人员对乳腺癌分子分型进行修改及补充^[30,31],现今临床主要根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER-2和Ki-67这4项指标将乳腺癌分成以下4型并采取不同的治疗措施。

1) 管腔A型(Luminal A)。ER阳性、PR>20%阳性、

HER-2阴性、Ki-67<14%。该型患者预后好,对内分泌治疗敏感,多数情况可免于化疗。

2) 管腔B型(Luminal B)。有两种情况:一种为ER阳性、PR≤20%、HER-2阴性、Ki-67≥14%;另一种为ER和/或PR阳性、HER-2阳性、任何Ki-67值。此型是目前治疗最不明确类型,前者仍以内分泌治疗为主,亦可加用化疗;而后者化疗、抗HER-2治疗和内分泌治疗均不能少。

3) HER-2过表达型。ER和PR均呈阴性,HER-2阳性。此型需要化疗并抗HER-2治疗。

4) 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC),即ER、PR、HER-2均呈阴性。该型肿瘤由于缺乏内分泌治疗和抗HER-2治疗,预后较差。但该型肿瘤相对于其他类型对化疗更为敏感。

2.2 新辅助治疗

新辅助治疗即将常规的手术后治疗提至手术前,故又称术前治疗。有证据表明,新辅助治疗后达到病理学完全缓解(pCR)的患者,其预后明显好于非pCR者^[32]。因此,提高新辅助治疗的pCR率,成了改善患者预后的希望。对于HER-2阳性患者,化疗联合靶向治疗是提高pCR率的有效手段,既往研究显示,化疗联合曲妥珠单抗的新辅助治疗可提高pCR率将近1倍^[33],而近期的研究同样产生良好的结果。

CALGB 40601试验^[34]共纳入296例患者,分成紫杉醇联合曲妥珠单抗(TH)、紫杉醇联合曲妥珠单抗和拉帕替尼(THL)和紫杉醇联合拉帕替尼(TL)3组。结果显示,3组pCR率分别为46%、56%和37%,而在激素受体阴性亚组的pCR率更高,分别为55%、77%和37%。虽然TH和THL两组比较未达到统计学意义,但仍能看出增加拉帕替尼的双靶向治疗较单一靶向治疗进一步提高pCR的趋势。

为了验证靶向药物应用时机对疗效的影响,专门设计了ACOCOG Z1041试验^[35],即传统FEC序贯TH对比TH序贯FEC+H。共入组280例患者,结果两组的原发灶pCR率分别为55.1%和54.2%($P=0.72$);腋窝淋巴结转移灶pCR率亦无统计学差异,分别为50.7%和48.6%($P=0.88$)。该试验说明,在新辅助治疗阶段,靶向药物曲妥珠单抗的应用时机并不影响疗效。

NOAH试验随访5.4年的最新结果^[36]显示,新辅助化疗联合曲妥珠单抗(CT+H)对比单纯新辅助化疗(CT),对HER-2阳性患者5年无事件生存率(EFS)分别为57.5%和43.3%($P=0.016$),5年总生存率(OS)分别为73.5%和62.9%($P=0.055$)。在CT+H组,获pCR者比未获pCR者复发风险降低83%。该研究提示:HER-2阳性乳腺癌在新辅助化疗过程中加入曲妥珠单抗可显著提高pCR率并由此转化为长期生存获益。

3 晚期乳腺癌治疗进展

近年来分子靶向药物的研发和应用为晚期乳腺癌的治疗提供了丰富的内容。目前曲妥珠单抗仍然是HER-2阳性乳腺癌抗HER-2治疗的首选一线药物。以曲妥珠单抗为基

础的多靶向药物联合用药也为晚期HER-2阳性乳腺癌患者提供了更多选择。如2012年6月美国食品药品监督管理局(FDA)基于CLEOPATRA的研究结果批准了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛用于HER-2阳性转移性乳腺癌(MBC)的一线治疗,为此,2013年NCCN指南也做了相应推荐。

抗体-药物偶联物T-DM1,通过曲妥珠单抗携带细胞毒药物至HER-2靶区,发挥“生物导弹”作用。EMILIA试验为检验T-DM1的III期临床研究,对于既往曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗失败的MBC患者,对比拉帕替尼联合卡培他滨,T-DM1单药的疗效占优,中位PFS分别为9.6个月和6.4个月($HR=0.65, P<0.001$);中位OS分别为30.9个月和25.1个月($HR=0.68, P<0.001$)。基于此,FDA批准该药用于既往用过曲妥珠单抗和紫杉醇的HER-2阳性MBC的二线治疗。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂——依维莫司,由于其能够克服乳腺癌内分泌和靶向药物耐药而成为晚期乳腺癌关注的热点。相关研究BOLERO-1是关于HER-2阳性MBC的一线治疗,目前尚无结果。BOLERO-2试验^[37]选择724例绝经后激素受体阳性、HER-2阴性且其他芳香化酶抑制剂(AI)失败的MBC患者,随机分成依西美坦加依维莫司和单用依西美坦两组。结果显示中位PFS分别为10.6和4.1个月($P<0.001$),使该两药组合成为其他AI治疗失败MBC的标准治疗。BOLERO-3试验^[38]是一项设计为随机、双盲、III期临床实验,观察曲妥珠单抗周疗联合长春瑞滨加与不加依维莫司对既往曲妥珠单抗耐药的MBC的疗效。结果显示,加用依维莫司组降低疾病进展风险22%(PFS, $HR=0.78, P=0.0067$),但OS未见统计学差异。BOLERO-3亚组分析显示,对于无内脏转移者获益更大。

总之,针对乳腺癌的研究一直是恶性肿瘤领域的热门学科,相应的进步也十分明显。乳腺癌的外科治疗经历百余年的发展,保留乳房和保腋窝技术的合理结合,使乳腺癌治疗的外科创伤与良性肿瘤相当,也使乳腺癌的外科治疗真正进入了“微创”时代,使广大乳腺癌患者的身心创伤降到最低。将来期待化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、基因治疗等综合治疗的进步,或有一天能使乳腺癌患者彻底免除外科手术而进入“无创”时代。在出现复发转移的晚期阶段,目前大多数情况下,虽然尚不能治愈,但随着多种治疗方法的进步和联合应用,有望使患者能够实现更长时间的带瘤生存。

参考文献(References)

- [1] Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer[J]. *Cancer*, 1977, 40(S1): 574-587.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials [J]. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333(22): 1444-1455.
- [3] Reintgen C, Reintgen D, Solin L J. Advances in local-regional treatment for patients with early-stage breast cancer: A review of the field[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2010, 10(3): 180-187.
- [4] 王立泽, 欧阳涛, 王天峰, 等. 乳腺癌保乳治疗后局部复发的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(24): 1851-1854.
Wang Lize, Ouyang Tao, Wang Tianfeng, et al. Clinical research on local relapses after breast conserving therapy of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2010, 48(24): 1851-1854.
- [5] Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17(1): 101-109.
- [6] Khan S A, Eladomikdachi F. Optimal Surgical treatment of breast cancer: Implications for local control and survival[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2010, 101(8): 677-686.
- [7] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [8] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [9] Litière S, Werutsky G, Fentiman I S, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncology*, 2012, 13(4): 412-419.
- [10] Katipamula R, Degnim A C, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: Effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(25): 4082-4088.
- [11] Plana M N, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: Systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis[J]. *European Radiology*, 2012, 22(1): 26-38.
- [12] Solin L J, Orel S G, Hwang W T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(3): 386-391.
- [13] Moran M S, Schnitt S J, Giuliano A E, et al. Society of Surgical Oncology American Society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages i and ii invasive breast cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2014, 88(3): 553-564.
- [14] Petrek J A, Senie R T, Peters M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis[J]. *Cancer*, 2001, 92(6): 1368-1377.
- [15] Krag D N, Weaver D L, Alex J C, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe[J]. *Surgical Oncology*, 1993, 2(6): 335-339.
- [16] Mansel R E, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006, 98(9): 599-609.
- [17] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349(6): 546-553.

- [18] Krag D N, Anderson S J, Julian T B, 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 Oncology*, 2010, 11(10): 927-933.
- [19] Giuliano A E, Hunt K K, Ballman K V, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2011, 305(6): 569-575.
- [20] Goldhirsch A, Wood W C, Coates A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J]. *Annals of Oncology*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [21] Lyman G H, Temin S, Edge S B, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(13): 1365-1383.
- [22] Mamounas E P, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(12): 2694-2702.
- [23] Hunt K K, Yi M, Mittendorf E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients[J]. *Annals of Surgery*, 2009, 250(4): 558-566.
- [24] Kelly A M, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy—systematic review and meta analysis[J]. *Academic Radiology*, 2009, 16(5): 551-563.
- [25] 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]. *Annals of Surgical Oncology*, 2012, 19(10): 3177-3184.
- [26] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study[J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(7): 609-618.
- [27] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy final results from the prospective, German multiinstitutional SENTINA trial[C]. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, San Antonio, TX, Dec 4-8, 2012.
- [28] Jagsi R, Jiang J, Momoh A O, et al. Trends and variation in use of breast reconstruction in patients with breast cancer undergoing mastectomy in the United States[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(9): 919-926.
- [29] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [30] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(14): 8418-8423.
- [31] Yamamoto Y, Ibusuki M, Nakano M, et al. Clinical significance of basal-like subtype in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2009, 16(4): 260-267.
- [32] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [33] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the Gepar Quattro study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(12): 2024-2031.
- [34] Ollila D W, Berry D A, Cirincione C, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeting on breast conservation rates: Surgical results from CALGB 40601 (Alliance)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(S15): 501.
- [35] Harbeck N. American Society of Clinical Oncology highlights 2013: Breast cancer and gynecological malignancies[J]. *Future Oncology*, 2013, 9(10): 1433-1436.
- [36] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT + H) followed by adjuvant H, versus CT alone, in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(S15): 503.
- [37] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 336(6): 520-529.
- [38] O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(S15): 505.

(责任编辑 刘志远)

SCIENCE & TECHNOLOGY REVIEW

《科技导报》“卷首语”栏目征稿

“卷首语”栏目每期邀请一位中国科学院院士和中国工程院院士就重大科技现象、事件,以及学科发展趋势、科学研究热点和前沿问题等,撰文发表个人的见解、意见和评论。本栏目欢迎院士投稿,每篇文章约2000字,同时请提供作者学术简历、工作照和签名电子文档。投稿邮箱:kjdbbjb@cast.org.cn。