

2013 年 St Gallen 乳腺癌会议国际专家共识荟萃

王新昭^{1,2} 左文述¹ 刘琪^{1,2} 于志勇¹

1. 山东省肿瘤医院外科二病区 山东省乳腺病防治中心, 山东 济南 250117
2. 济南大学·山东省医学科学院 医学与生命科学学院, 山东 济南 250000

自 2011 年 St Gallen 会议共识以来, 早期浸润性乳腺癌的治疗在各方面均有较大进展^[1]。通过乳腺癌基因组分析发现, 乳腺癌是一种异质性疾病, 因此基因组研究将来可能影响乳腺癌的治疗决策^[2-4]。最新研究显示, 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)能够代替腋窝淋巴结清除(axillary lymph node dissection, ALND)而不会影响患者的生存率, 并且降低了术后并发症^[5-6]。2012 年欧洲肿瘤内科学会(european society for medical oncology, ESMO)针对人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性乳腺癌患者提出了曲妥珠单抗的最佳治疗时间^[7-8], ATLAS 研究称 10 年他莫昔芬治疗优于 5 年^[9]。乳腺癌治疗方面的循证医学证据较多, 因此目前迫切需要形成共识指导治疗。

1 专家组成及小组审议方式

2013-03 在 St Gallen 举行的第 13 届国际乳腺癌大会约 3 700 人参会, 代表来自不同国家, 不同学科领域。专家组成员由来自 21 个国家的 51 名成员组成, 会议议程中专家组回顾了本届会议提出的新内容, 为今后 2 年乳腺癌的治疗提出建议, 并通过投票(赞成、反对或弃权 3 种方式)进行表决, 对目前乳腺癌研究热点问题形成共识予以发表。

2 共识结果荟萃

2.1 乳腺癌分子分型

临床病理替代分子分型的定义见表 1。

表 1 乳腺癌分子分型定义

分子分型	临床病理替代定义	特点
Luminal A 型	ER 与 PR 均阳性; HER-2 阴性; Ki-67 低表达 ^a ; 复发风险较低(多基因分子检测 ^b)	各研究机构判断 Ki-67 表达水平高低的截断值存在差异 ^a 。有研究者认为, Ki-67<14%与 Luminal A 型明显相关 ^[10] 。Prat 等 ^[11] 提出, PR 水平的高低对于区分 Luminal A 型与 Luminal B 型具有重要作用, 当 PR≥20%时与 Luminal A 型显著相关。
Luminal B 型		
HER-2 阴性	ER 阳性; HER-2 阴性 同时满足下列其中一条: Ki-67 高表达; PR 阴性或水平较低; 复发风险较高(多基因分子检测 ^b)	Luminal B 型乳腺癌缺乏 Luminal A 型乳腺癌的部分特点。因此, Ki-67 表达水平较高 ^a 或 PR 表达水平较低有助于区分 Luminal A 型与 Luminal B 型(HER-2 阴性)乳腺癌。
HER-2 阳性	ER 阳性; HER-2 过表达或扩增; Ki-67 及 PR 表达水平不限	
HER-2 过度表达型	HER-2 阳性(非 Luminal)型 HER-2 过度表达或扩增 ER 与 PR 阴性	
基底细胞型	三阴性(导管癌) ER 与 PR 阴性 HER-2 阴性	三阴性乳腺癌与基底细胞样乳腺癌大约有 80%的重合。部分 ER 阳性率较低的乳腺癌患者如果通过基因分析可能表现为非 Luminal 型乳腺癌。三阴性乳腺癌也包括部分特殊类型, 如腺样囊性癌。

注:^a 多数专家认为 Ki-67 高表达的截断值应为≥20%, 但是个别专家认为各研究机构 Ki-67 的检测存在差异, 部分化疗可获益的 Luminal 型乳腺癌患者可能因检测结果的差异而导致处理不足, 所以有专家建议降低 Ki-67 截断值或使用多基因分子检测。^b 这一因素是在小组审议过程中加入的, 少数专家强烈支持多基因分子检测。虽然 21-gene 复发评分(recurrence score, RS)与 70-gene 检测不能够定义分子分型, 但是 Luminal A 型病例中有超过 90%的病例 21-gene RS 较低, 80%的病例 70-gene 检测结果为低危^[12]

【第一作者简介】 王新昭, 男, 山东烟台人, 硕士, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究工作。
Tel: 86-531-67626827 E-mail: 08wangxinzhao@163.com
【通讯作者简介】 于志勇, 男, 山东海阳人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究工作。
E-mail: drzhiyongyu@aliyun.com

2.2 病理分析

HER-2 阳性和三阴性乳腺癌的分类变化不大。多数专家认为可以依据 ER、PR 及 Ki-67 表达水平来代替分子诊断,从而区分 Luminal A 型和 Luminal B 型,但是不推荐应用 ER 和 PR 来区分 Luminal A 型与 Luminal B 型,组织学分级 3 级亦不能替代 Ki-67 高表达。Ki-67 的标准截断值尚未确立,但多数专家认为 Ki-67 $\geq 20\%$ 为高表达,而在 2011 年 St Gallen 会议上 Ki-67 截断值为 14%,亦有少数人质疑 Ki-67 在乳腺癌治疗决策中的作用。

对于 ER 阳性、HER-2 阴性的乳腺癌若肿瘤直径 ≤ 1 cm 且腋窝淋巴结阴性可不必进行分子诊断。肿瘤直径 > 5 cm、炎性乳腺癌、ER 阳性率较低(如 $< 5\%$)以及 ≥ 4 个腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者均需要给予化疗,分子诊断同样无意义。因此,对于腋窝淋巴结阴性或 1~3 个腋窝淋巴结阳性,以及年龄 < 35 岁的乳腺癌患者,分子诊断可能获益。

2.3 多基因分析与综合治疗的选择

近两年越来越多的研究支持对 Luminal 型乳腺癌患者进行多基因分子检测。多基因分子检测可提示预后,有助于筛选化疗不可获益的乳腺癌患者。21-gene RS 可以判断 Luminal 型乳腺癌患者化疗联合内分泌

治疗的预后。最新研究报道,70-gene 检测为“预后良好”的患者未给予化疗 5 年生存率不受影响^[13]。目前开展多基因分子检测的国家,ER 阳性及 HER-2 阴性的乳腺癌化疗方案的选择主要依靠多基因分子检测,而亟待解决的问题是 21-gene RS 处于何种水平时才具有指导化疗的意义。前瞻性及回顾性研究显示,21-gene RS > 31 时化疗可明显获益^[14-15]。对于多数国家,多基因分子检测成本仍然较高,许多欧美国家已经对成本—效益展开研究并已经取得了部分研究结果。但目前多数患者仍然只能通过自费接受多基因分子检测。因此,近阶段早期乳腺癌患者多基因分子检测仍然无法大规模展开。专家组认为,早期乳腺癌患者可以依据临床病理检测来指导化疗,表 1 中免疫组化代替分子分型虽然不如多基因分子检测准确,但是测试费用较低,容易被患者接受。

Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌对辅助化疗的反应不同。最近研究发现,由于 PR 水平的不同乳腺癌分子分型可能会发生变化,由此会使原来属于 Luminal A 型的乳腺癌患者根据新标准分到了 Luminal B 型中,从而增加了接受化疗的患者数量,具体治疗建议见表 2。

表 2 不同分子分型乳腺癌患者综合治疗建议

分子分型	治疗方式	备注
Luminal A 型	内分泌治疗是最关键的干预措施,多数情况下可以单独用药。	满足下列条件可以考虑加用化疗:21-gene RS 较高;70-gene 高风险水平;组织学分级 3 级; ≥ 4 个淋巴结阳性(多数专家更倾向于 1 个淋巴结阳性)半数专家认为年龄 < 35 岁的患者应加用化疗。
Luminal B 型		
HER-2 阴性	内分泌联合化疗	
HER-2 阳性	化疗+抗 HER-2 治疗+内分泌治疗	暂无证据支持可以安全省略化疗
HER-2 过表达型	化疗+抗 HER-2 治疗	抗 HER-2 治疗适应证为 $\geq pT1b$ 或淋巴结阳性
三阴性(导管癌)	化疗	
特殊组织学类型 ^a		
内分泌敏感型	内分泌治疗	
非内分泌敏感型	化疗	淋巴结阴性的腺样囊性癌可以不给予辅助化疗

注:^a 特殊组织学类型:内分泌敏感型(筛状癌、管状癌及黏液癌);非内分泌敏感型(大汗腺癌、髓样癌、腺样囊性癌及化生性癌)

2.4 外科治疗

2.4.1 保留乳房治疗

专家组认为,浸润性癌或导管原位癌重复扩大切除后切缘仍阳性为保留乳房治疗的绝对禁忌证。约 3/4 的专家认为保留乳房治疗的适应证是肿瘤切缘阴性。半数专家认为可以接受的最小切缘为距肿瘤 1 mm。同时保留乳房治疗后必须给予辅助放射治疗。

多数专家认为,保留乳房治疗的相对禁忌证包括年轻患者(年龄 < 35 岁),广泛或弥漫性微小钙化灶,多中心性病变,肿瘤靠近乳头以及 BRCA1/2 基因突变。还有相当多的专家建议将多灶性病变,广泛的脉管侵犯和导管内癌列为相对禁忌证。目前暂不认为,

家族史和基因组分析获得的不良生物学信息为保留乳房治疗的禁忌证。专家认为当肿瘤未侵及乳头时可以保留乳头。

2.4.2 腋窝淋巴结清除

1 个或 2 个前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)阳性的保留乳房治疗患者可以免行 ALND,但是术后必须按计划给予全乳放射治疗。该建议是依据 ACOSOG Z0011 试验^[6],该试验共收治 891 例患者,术前临床分期为 T₁₋₂ N₀ M₀, 1~2 枚 SLN 阳性,患者随机分为 2 组,分别给予 ALND 和不做 ALND 等处理,术后均给予综合治疗,经过 6.3 年的随访发现,ALND 与未行 ALND 患者总生存(overall survival, OS)与无进展生存(disease-free

survival, DFS) 差异均无统计学意义。目前对该结论仍存有争议, 反对方认为患者只达到预期数量一半时就关闭了试验, 可能不能检验组间细微差别, 非劣效标准太宽泛, 没有腋窝淋巴结清除就缺少腋窝淋巴结的相关信息, 而这部分信息可能与化疗方案的选择有关。支持方认为 5 年 OS 及 DFS 差异均无统计学意义, 患侧术后并发症较低, 腋窝淋巴结情况几乎不影响化疗方案的选择。

专家组讨论了以上建议是否适用于乳房切除术后计划放疗的患者, 但是近半数专家建议给予 ALND, 而且如果患者没有术后放疗计划, 必须要进行 ALND。专家同样讨论了 ≥ 3 个 SLN 阳性或者术前活检证实淋巴结转移的患者是否需要行腋窝淋巴结清除的问题, 多数专家建议行 ALND。

2.5 辅助放射治疗

专家组推荐给予接受保留乳房治疗的患者短程放疗, 对于部分患者可以作为标准方案, 更有专家认为短程放疗几乎适用于所有患者, 现有 2 个大型研究认为, 全乳短程放疗(例如 40 Gy, 15 分割或 42.5 Gy, 16 分割)安全有效, 相比 50 Gy, 25 分割全乳短程放疗方便而且费用较低^[16-17]。

专家组认为, ≥ 4 个腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者术后应给予辅助放射治疗, 对于 1~3 个腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者除非病理分化较差, 术后不建议常规行放射治疗。若患者肿瘤直径 ≤ 5 cm 以及腋窝淋巴结阴性, 即使检测的淋巴结只有 8 枚也可以免行术后放射治疗。2/3 的专家建议 SLN 阳性且未行 ALND 的乳腺癌患者术后应给予放射治疗, 当肿瘤直径 > 5 cm 和(或)深部切缘阳性术后也应该行放射治疗。组织学分级 3 级、脉管侵犯、HER-2 阳性及三阴性乳腺癌患者不是放射治疗独立指征。

乳腺癌改良根治术后放射治疗的照射野不受新辅助化疗或分子分型的影响。放射治疗的照射野是否包括锁骨上区目前尚未形成共识。多数专家建议照射野不应常规包括内乳淋巴结, 也不赞成 ALND 术后的患者放射治疗照射野包括腋窝。

2.6 内分泌治疗

2.6.1 绝经前乳腺癌 多数专家认为, 他莫昔芬是绝经前乳腺癌患者主要内分泌治疗药物。ATLAS 研究显示, 部分患者应用他莫昔芬持续 10 年较 5 年获益^[9]。多数专家认为, 他莫昔芬治疗过程中不必行卵巢功能抑制, 绝经前的乳腺癌患者单独给予卵巢功能抑制而不给予他莫昔芬或给予卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)均不能明显获益。但是接近半数专家认为, 年龄 < 40 岁应给予他莫昔芬联合卵巢功能抑制。

2.6.2 绝经后乳腺癌 专家建议部分绝经后患者可

以单独给予他莫昔芬治疗。尽管对于绝经后高危患者目前仍倾向于应用 AIs, 但是专家对于绝经后乳腺癌患者是否起始应用 AIs 治疗这一问题意见分歧较大。多数专家认为, 绝经后乳腺癌患者应用 AIs 治疗 2 年后可以改为他莫昔芬治疗。对于起始应用他莫昔芬或者 AIs 治疗不足 5 年的淋巴结阳性乳腺癌患者应在完成第一个 5 年治疗的基础上继续扩展内分泌治疗。AIs 治疗是否应 > 5 年尚未达成一致。在经过了 5 年的 AIs 治疗后可以考虑序贯应用他莫昔芬辅助内分泌治疗, 但是这种方案目前尚无临床研究结果支持。

2.7 化疗

2.7.1 辅助化疗 专家组讨论的辅助化疗适应证包括肿瘤组织学分级较高, Ki-67 高表达, 激素受体水平较低, HER-2 阳性或三阴性乳腺癌, 21-gene RS 较高, 70-gene 检测为高风险以及 ≥ 3 个淋巴结阳性等。多数专家认为, 淋巴结阳性本身并不是化疗的指征, 但对于 ≥ 4 个淋巴结阳性的乳腺癌患者应考虑给予化疗。脉管侵犯尚不认为是化疗的指征, 半数专家认为年龄 < 35 岁的乳腺癌患者应该给予化疗。Luminal A 型乳腺癌患者对化疗不敏感, 但肿瘤直径较大、复发风险较高或患者要求化疗时可以在内分泌治疗的基础上应用化疗药物。对于这部分患者目前尚未提出标准的化疗方案。多数专家认为, Luminal B(HER-2 阴性)型乳腺癌化疗方案应包含蒽环类联合紫杉类至少 6 个周期, 但是不赞同必须采用剂量密集方案。HER-2 阳性的乳腺癌患者目前尚无特定的化疗方案, 强烈建议应用含紫杉类联合蒽环类的治疗方案。

基底样乳腺癌患者对蒽环类和紫杉类方案较敏感, 这类患者铂类或含烷化剂方案尚无有力证据支持其独特的价值。虽然少数专家认为, 基底样乳腺癌适合剂量密集型方案, 但是目前尚未达成共识。

化疗方案的选择要综合考虑其他非临床病理因素, 如患者保留生育功能的愿望, 对脱发及毒副作用的承受能力等。化疗方案的选择暂时不考虑分子分型或 BRCA1/2 基因突变。患者年龄较大未必影响化疗方案的选择^[18], 但应该考虑患者的并发症和健康状况, 这对于老年人是否可以给予化疗及如何选择化疗方案至关重要。

2.7.2 新辅助治疗 研究发现, < 40 岁女性易患三阴性和 HER-2 阳性乳腺癌^[19], 对于年龄 < 35 岁的三阴性乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率较高。专家组分歧主要集中在新辅助化疗降期后是否有生存获益。患者按计划完成新辅助化疗后无论是否达到 pCR, 不建议继续给予术后辅助化疗。多数专家建议术前完成新辅助化疗的所有周期, 由于特殊原因术前未完成新辅助化疗的患者, 建议术后按原计划补充完成。HER-2 阳性

的乳腺癌患者新辅助化疗方案应包括抗 HER-2 药物。

2.8 抗 HER-2 治疗

专家认为,HER-2 过表达或扩增的乳腺癌患者,当肿瘤直径 >5 mm 时应该给予曲妥珠单抗靶向治疗,而部分专家认为无论肿瘤大小如何均应该给予曲妥珠单抗治疗。多数专家认为,曲妥珠单抗应与紫杉类化疗药物同步应用,对化疗有禁忌的但具有靶向治疗指征的乳腺癌患者可以单独给予曲妥珠单抗或曲妥珠单抗联合内分泌治疗。HERA 试验称 2 年曲妥珠单抗相比 1 年并不能明显获益,而 PHARE 试验也发现 6 个月曲妥珠单抗疗效较 1 年疗效差^[7-8],最后专家一致认为曲妥珠单抗应用的标准时间应为 1 年。

2.9 双膦酸盐应用

专家认为,双膦酸盐联合激素治疗能够使激素依赖型乳腺癌患者获益,改善无瘤生存期,但并不建议所有患者均应用双膦酸盐^[20-22]。地诺单抗是一种人源化单克隆抗体,能高度特异性结合核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand,RANKL),减少破骨细胞的生成,可显著增加患者骨密度,但是地诺单抗与双膦酸盐对乳腺癌患者生存率的影响无明显差异^[23]。但是,地诺单抗较唑来膦酸费用高,目前专家不建议地诺单抗作为乳腺癌骨转移患者的常规辅助用药^[24]。

3 其他研究成果

3.1 EBCTCG 荟萃分析

早期乳腺癌试验协作组(early breast cancer trialists' collaborative group,EBCTCG)的荟萃分析显示,乳腺癌辅助化疗是有效的,并且蒽环类药物为基础的方案优于 CMF 方案,含紫杉类的方案优于以蒽环类为基础的方案。无论乳腺癌患者的年龄、分期、组织学分级及 ER 状态如何,以蒽环类或蒽环联合紫杉类为基础的方案均可降低乳腺癌患者的死亡率,其中 Luminal A 型乳腺癌患者绝对获益相对较低^[25]。

3.2 肥胖和脂肪

肥胖是乳腺癌发病及预后较差的危险因素^[26]。对于绝经后患者,肥胖不能准确预测 AIs 与他莫昔芬相比能否获益^[27-29],但对于绝经前患者,肥胖可能会降低 AI 类药物的疗效^[30]。有研究表明,脂肪组织中含有多能干细胞,可能促进肿瘤血管的生成^[31]。临床前期模型发现脂肪细胞具有促进乳腺癌细胞增殖的作用^[32],这提示在乳房重建过程中使用脂肪组织可增加复发风险。

3.3 风险评估及预后

基因分析的应用日益扩大,大约有 5%~30% 的病例因此而改变治疗策略^[33]。Luminal A 型,激素受体阳性并 HER-2 阳性的患者新辅助化疗后残余病灶

不具有判断预后的价值,但 HER-2 过表达型与三阴性乳腺癌患者新辅助化疗后 pCR 对于判断预后具有重要意义^[34]。

3.4 免疫和疫苗

由于肿瘤具有异质性和免疫逃逸机制,治疗性疫苗目前仍然难以应用于临床。乳腺癌肿瘤相关淋巴细胞是新辅助化疗过程中预测肿瘤对蒽环类或紫杉类反应的独立预测因子^[35]。在淋巴结阳性、ER 阴性及 HER-2 阴性乳腺癌患者,淋巴细胞浸润程度增加提示预后良好^[36]。

3.5 新辅助化疗 pCR 的预测

PAM50 研究显示,Luminal A 型或 Luminal B 型乳腺癌患者 CEF 方案并不优于 CMF 方案^[37]。三阴性乳腺癌患者目前尚无最优化疗方案。运用 PAM50 复发风险(risk of recurrence,ROR)评分发现,ROR 评分较低的乳腺癌患者很少能够达到 pCR^[38]。部分新辅助化疗研究发现,70-gene 提示预后较好和 21-gene RS 较低,新辅助化疗后 pCR 率较低^[39-40]。

HER-2 过度表达和三阴性乳腺癌患者 p53 基因容易突变^[41]。临床前期研究显示,野生型 p53 基因可降低蒽环类药物的反应^[42],并且野生型 p53 基因与 ER 之间存在相互作用,ER 能阻碍 p53 依赖的细胞凋亡^[43]。然而,新辅助化疗的 III 期临床研究显示,p53 基因并不能预测蒽环类与紫杉类化疗的敏感性^[44]。

3.6 内分泌治疗

绝经前激素受体阳性的乳腺癌患者标准的内分泌治疗药物仍然是他莫昔芬。目前尚未解决的问题包括他莫昔芬联合卵巢功能抑制的必要性,以及卵巢功能抑制联合 AIs 能否更适用于绝经前乳腺癌患者。SOFT 及 TEXT 试验目前正在研究这一问题,答案将在不久的将来揭晓。

MA17 试验发现,绝经后内分泌治疗敏感的患者结束 5 年他莫昔芬治疗后应该序贯应用来曲唑治疗^[45]。这项试验称初诊为绝经前而经过 5 年他莫昔芬治疗后达到绝经水平的乳腺癌患者序贯应用来曲唑效果更好^[46]。

3.7 靶向治疗

Baselga 等^[47]针对转移性乳腺癌提出了抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路的概念。研究发现,PI3K- α 抑制剂(如 GDC-0032)与 ER 信号通路具有较强的相互作用。临床前期研究显示,PI3K- α 抑制剂(如 BYL719)与氟维司群具有协同作用,内分泌治疗与各种 PI3K 途径抑制剂(如 AKT 抑制剂或 MEK 抑制剂)之间具有相互作用。PI3K 抑制剂可抑制三阴性乳腺癌 BRCA1/2 的表达,从而增加细胞对多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase,PARP)抑制

剂的敏感性^[48-49]。

4 小结

自 2011 年第 12 届 St Gallen 国际乳腺癌会议以来,无论乳腺癌诊断还是治疗方面均有大量的循证医学证据,本届乳腺癌会议总结了最近所发表的具有重要意义研究成果,为乳腺癌综合治疗提出建议,但是多基因分子检测,靶向治疗等研究仍然不成熟,需要我们继续探索。

参考文献

- [1] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, 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]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [2] The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [3] Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, et al. Association between breast cancer subtypes and response to neoadjuvant anastrozole[J]. Steroids, 2011, 76(8):736-740.
- [4] Ellis M J, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition[J]. Nature, 2012, 486(7403):353-360.
- [5] Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(3):819-825.
- [6] Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older patients with T₁N₀ breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2012, 256(6):920-924.
- [7] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER-2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2013, 382(9897):1021-1028.
- [8] Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER-2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(8):741-748.
- [9] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869):805-816.
- [10] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10):736-750.
- [11] Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(2):203-209.
- [12] Prat A, Parker JS, Fan C, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen[J]. Ann Oncol, 2012, 23(11):2866-2873.
- [13] Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study[J]. Int J Cancer, 2013, 133(4):929-936.
- [14] 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.
- [15] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1):55-65.
- [16] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(6):513-520.
- [17] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11):1086-1094.
- [18] Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(20):2055-2065.
- [19] Clarke CA, Keegan THM, Yang J, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes; understanding the black-white crossover [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(14):1094-1101.
- [20] Coleman R E, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid[J]. N Engl J Med, 2011, 365(15):1396-1405.
- [21] Coleman R, De Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results [J]. Ann Oncol, 2013, 24(2):398-405.
- [22] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(7):631-641.
- [23] Silverman SL. New therapies for osteoporosis: zoledronic acid, bazedoxifene, and denosumab [J]. Curr Osteoporos Rep, 2009, 7(3):91-95.
- [24] xie J, Diener M, Sorg R, et al. Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases[J]. Clin Breast Cancer, 2012, 12(4):247-258.
- [25] Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials [J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [26] Niraula S, Ocana A, Ennis M, et al. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(2):769-781.
- [27] Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21):3411-3415.
- [28] Ewertz M, Gray KP, Regan MM, et al. Obesity and risk of recur-

- rence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the Breast International Group 1-98 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32):3967-3975.
- [29] Goodwin PJ, Pritchard KI. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21):3405-3407.
- [30] Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19):2653-2659.
- [31] Bertolini F, Lohsiriwat V, Petit JY, et al. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: a challenge for scientists, oncologists and surgeons[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1826(1):209-214.
- [32] Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients [J]. Ann Oncol, 2012, 23(3):582-588.
- [33] Hassett MJ, Silver SM, Hughes ME, et al. Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18):2218-2226.
- [34] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1796-1804.
- [35] Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1):105-113.
- [36] Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy; BIG 02-98[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7):860-867.
- [37] Cheang MC, Voduc KD, Tu D, et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC CTG MA. 5 randomized trial [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(8):2402-2412.
- [38] Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1160-1167.
- [39] Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(29):7265-7277.
- [40] Straver ME, Glas AM, Hannemann J, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(3):551-558.
- [41] Varna M, Bousquet G, Plassa L F, et al. TP53 status and response to treatment in breast cancers[J]. J Biomed biotechnol, 2011, 2011:284584.
- [42] Jackson JG, Pant V, Li Q, et al. p53-mediated senescence impairs the apoptotic response to chemotherapy and clinical outcome in breast cancer[J]. Cancer Cell, 2012, 21(6):793-806.
- [43] Bailey ST, Shin H, Westerling T, et al. Estrogen receptor prevents p53-dependent apoptosis in breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(44):18060-18065.
- [44] Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, et al. TP53 Status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(6):527-539.
- [45] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349(19):1793-1802.
- [46] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole[J]. Ann Oncol, 2013, 24(2):355-361.
- [47] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6):520-529.
- [48] Ibrahim YH, García-García C, Serra V, et al. PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition[J]. Cancer Discov, 2012, 2(11):1036-1047.
- [49] Juvekar A, Burga LN, Hu H, et al. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer [J]. Cancer Discov, 2012, 2(11):1048-1063.

收稿日期:2013-09-16 修回日期:2013-10-29

(编辑:王秀华)

中华肿瘤防治杂志编排规范 插图

图应主题分明具有直观、简明、方便阅读理解的功能。图和表不宜同时说明同一事物。强调事物的性状或变化趋势,宜用统计图,强调准确程度宜用统计表。每幅图应在正文中标明引用处。与图有关的量、单位、符号、缩略语等必须与正文一致。为确保图的自明性,图内使用的缩略语必要时应注释。中文期刊图题、图例及图内说明应使用中文或中、英文对照,但不宜仅用英文。

照片图须轮廓清晰,层次分明,反差适中,显微镜病理图片应注明染色方法及放大或缩小倍数。显微照片内采用的符号、箭头或字母背景的对比度应明显。实物图须标明实际尺寸。