

## • 专家论坛 •

# 早期乳腺癌术后辅助治疗及其研究进展

徐兵河

化疗是乳腺癌最重要的治疗手段之一。术后辅助治疗能够显著降低可手术乳腺癌患者的病死率,提高生存率。辅助化疗始于 20 世纪 50 年代后期,历经 70 年代非蒽环类药的联合化疗,到近年来生物治疗与化疗的联合应用,乳腺癌的辅助治疗取得了令人瞩目的进步。

## 1 辅助化疗

意大利医师 Bonadonna 等<sup>[1]</sup>率先于 20 世纪 70 年代开展乳腺癌的辅助化疗,所选择的方案是环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟脲嘧啶(CMF),并在 2005 年的英国医学杂志(BMJ)发表了其随访 30 年的结果,表明辅助化疗对淋巴结阳性患者远期生存率提高 30%以上<sup>[2]</sup>。与此同时,柳叶刀杂志(Lancet)发表了早期乳腺癌临床试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)的荟萃分析结果<sup>[3-4]</sup>,表明化疗和内分泌治疗均能使死于乳腺癌的概率在 15 年时降低一半。以蒽环类为主的 6 个月化疗可以使 50 岁以下的女性乳腺癌患者年病死率降低 38%,50~69 岁的女性乳腺癌患者年病死率降低 20%左右。这些临床研究结合乳腺癌的分子生物研究成果,彻底改变了乳腺癌的治疗理念,使乳腺癌的治疗由过去的单一模式发展成现在的综合治疗模式。

含紫杉醇方案能进一步降低乳腺癌患者的复发率和病死率。国际多中心研究 CALGB9344 试验结果表明,在多柔比星+环磷酰胺(AC)方案的基础上,加用紫杉醇能使复发率和病死率分别降低 17% 与 18%<sup>[5]</sup>。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)的 NSABPB-28 试验结果显示,与单用 AC 方案相比,AC 加紫杉醇能使复发风险降低 17%(风险比为 0.83,  $P=0.008$ )<sup>[6]</sup>。国际乳腺癌研究组(Breast Cancer International Research Group, BCIRG)的 BCIRG001 是有关多西他赛的临床试验。其结果显示,含多西他赛的 TAC 组患者 4 年和 5 年无瘤生存率(DFS)分别为 80% 与 75%,而 FAC 方案则分别为 71% 与 68%<sup>[7]</sup>。TAC 组患者 4 年和 5 年总生存率(OS)分别为 89% 与 87%,FAC 方案分别为 85% 与 81%。上述临床试验奠定了紫杉类药物在乳腺癌辅助治疗中的地位。

剂量密集化疗也是近年来颇受重视的研究课题,其中,CALGB9741 临床试验改变了传统的化疗观点<sup>[8]</sup>。该试验比较了剂量密集与常规化疗辅助治疗乳腺癌的疗效。在标准 AC 方案中加入紫杉醇时,与标准的 3 周给药方法相比,2 周剂量密集方案患者的 DFS(风险比为 0.74,  $P=0.007$ )与 OS(风险比为 0.69,  $P=0.014$ )显著提高,4 年 DFS 和 OS 分别为 75%比 82%与 90%比 92%,复发率和病死率分别降低 26% ( $P=0.010$ )和 31% ( $P=0.013$ ),而每 3 周同时给药与序贯给药方案患者的 DFS 和 OS 无显著差异。研究结果表明含紫杉醇的 2 周剂量密度方案的疗效优于传统的 3 周方案。

2007 年,美国临床肿瘤协会(ASCO)年会上,报道了紫杉类药物(E1199 试验)以及 CEF 方案与剂量密集 EC 序贯紫杉醇和 AC 序贯紫杉醇方案术后辅助治疗的结果(NCICCTG MA5)。

E1199 是有关紫杉类药物术后辅助治疗的临床试验<sup>[9]</sup>。患者先用 AC 方案(A 60 mg/m<sup>2</sup>, C600 mg/m<sup>2</sup>, 21 d 为 1 个周期,共 4 个周期),然后随机分入 4 组:(1)P3 紫杉醇每 3 周 1 次(175 mg/m<sup>2</sup>×4);(2)P1 紫杉醇每周 1 次(80 mg/m<sup>2</sup>×12);(3)D3 多西他赛每 3 周 1 次(100 mg/m<sup>2</sup>×4);(4)D1 多西他赛每周 1 次(35 mg/m<sup>2</sup>×12)。4 组患者的 DFS 分别为 76.9%、81.5%、81.2%与 77.6%,P1 和 D3 组患者的 5 年 DFS 优于其他组;4 组患者的 OS 分别为 86.5%、89.7%、87.3%与 86.2%,P1 组患者的 OS 也优于其他组(差异均有统计学意义)。D3 组患者有更严重的中性粒细胞减少或中性粒细胞减少伴发热和感染;而 P1 组患者更多见神经病变。

NCICCTG MA5 是比较环磷酰胺+表柔比星+氟脲嘧啶(CEF)方案与剂量密集 EC 序贯紫杉醇以及 AC 序贯紫杉醇应用于淋巴结阳性或阴性高危乳腺癌患者的随机临床试验<sup>[10]</sup>。其分组为:(1)CEF 组 环磷酰胺 75 mg/m<sup>2</sup>,口服,第 1~14 天;表柔比星 60 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第 1、8 天;氟脲嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8 天;21 d 为 1 个周期。(2)EC-T 组 表柔比星 120 mg/m<sup>2</sup>,环磷酰胺 830 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第 1 天;14 d 为 1 个周期×6→紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第 1 天,21 d 为 1 个周期×4[采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和促红细胞生成素(EPO)支持]。(3)AC-T 组 多柔比星 60 mg/m<sup>2</sup>,环磷酰胺 600 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第 1 天;21 d 为 1 个周期×4→紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第 1 天,21 d 为 1 个周期×4。入组时间为 2000 年 12 月至 2005 年 4 月,共入组 2104 例患者,中期分析主要观察无复发生存率(RFS)。

中位随访 30.4 个月,结果显示,上述 3 组患者的 RFS 分别为 90.1%、89.5%与 85%。CEF 组与 AC-T 组结果相比差异有统计学意义( $P=0.005$ ),EC-T 组与 AC-T 组相比差异有统计学意义( $P=0.001$ ),而 EC-T 组与 FEC 组相比差异无统计学意义( $P=0.460$ )。这些结果表明,对于高危的

可手术乳腺癌患者, CEF 和剂量密集 EC-T 方案在提高 RFS 方面显著优于 AC-T 方案, 同时表明, 含紫杉类方案并非所有患者都是必需的。由于随访时间较短, 故有待进一步观察以确定 CEF 和剂量密集的 EC-T 方案的疗效。

## 2 辅助靶向药物治疗

在美国综合癌症网(NCCN)的《NCCN 乳腺癌临床实践指南》上, 有关乳腺癌的辅助治疗发生了重大变化, 强调了 HER-2 状态在辅助治疗选择方面的重要性。对 HER-2 阳性的患者, 应考虑选择含曲妥珠单克隆抗体的联合方案。

近年来发表的大规模随机分组临床试验确立了曲妥珠单克隆抗体在辅助治疗中的地位<sup>[11-13]</sup>。HERA 试验是乳腺癌国际组(Breast International Group, BIG)的一项国际多中心Ⅲ期随机临床试验。该试验对 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者, 在完成局部治疗和最低 4 个周期化疗后, 随机分为 3 组: 第 1 组接受曲妥珠单克隆抗体治疗 2 年(1694 例), 第 2 组接受曲妥珠单克隆抗体治疗 1 年(1694 例), 第 3 组为观察组(1693 例)。作者报道了 1 年治疗组和观察组的结果。中位随访 1 年, 共有 347 个事件数, 其中, 治疗组 127 个, 观察组 220 个, 风险比为 0.54,  $P < 0.001$ 。两组 DFS 的绝对差异为 8.4 个百分点, 但总生存差异尚无统计学意义(治疗组 29 例, 对照组 37 例)。治疗组妇女有 0.5% 出现严重的心脏毒性。

近期研究结果显示, 中位随访 2 年时, 与对照组相比, 曲妥株单克隆抗体 1 年组校正后无瘤生存率的风险比为 0.66(95% 可信区间为 0.47~0.91,  $P = 0.012$ ), 总生存率的风险比是 0.64(0.54~0.76,  $P < 0.001$ )<sup>[14]</sup>。然而, 对于使用 2 年曲妥珠单克隆抗体治疗组是否具有更好的疗效, 还有待今后的随访观察。

NSABP B-31 和 N9831(North Central Cancer Treatment Group)临床试验比较了使用 AC4 个周期后再用 T(紫杉醇)4 个周期, 加或不加曲妥珠单克隆抗体治疗 52 周的疗效。随访至 2005 年 3 月 15 日, 共有 394 个事件数。其中, 治疗组 133 个, 对照组 261 个(风险比为 0.48,  $P < 0.001$ )。在 3 年时, 两组 DFS 的绝对差异为 12%, 治疗组死亡风险降低 33%( $P = 0.015$ )。NSABP B-31 和 N9831 试验中Ⅲ~Ⅳ度充血性心衰或死于心脏病的病例数分别为 4.1% 与 2.9%。

2007 年 ASCO 会议报道了 5 年累积心脏事件发生率为 0.9%~3.8%, 表明使用曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的患者, 其心脏事件的发生率不随时间而增加。另外, 该研究结果还表明, 发生慢性充血性心力衰竭(CHF)的危险因素包括年龄(<50 岁、50~59 岁、≥60 岁的患者 CHF 发生率分别为 2.3%、

5.1%与 5.4%,  $P=0.030$ ), 无或有需要治疗的高血压(CHF 发生率分别为 3.0%与 6.8%,  $P=0.020$ ), 基线资料中的左室射血分数(LVEF)( $<50$  岁、55~64 岁、 $\geq 65$  岁者 CHF 发生率分别为 12.9%、3.8%与 2.1%,  $P=0.001$ ), AC 治疗后的 LVEF( $<54$  岁、55~64 岁、 $\geq 65$  岁者 CHF 发生率分别为 12.6%、3.6%与 1.1%,  $P<0.001$ )。

BCIRG006 试验在 HER-2 阳性的乳腺癌患者中, 比较了 4 周期 AC+4 周期 T(多西紫杉醇)、4 周期 AC+4 周期 T+1 年曲妥珠单克隆抗体(H)与 TCH(多西紫杉醇+卡铂+1 年曲妥珠单克隆抗体)的疗效。主要研究终点为 DFS。

第 1 次中期总结时间是 2005 年 6 月 30 日, 2006 年 12 月美国圣安东尼奥乳腺癌年会报道了第 2 次中期结果。4 年 DFS 分别为 77%、83%与 82%, OS 分别为 86%、92%与 91%。Ⅲ~Ⅳ 级 CHF 发生例数分别为 4、20 和 4 例, 后两组相比差异有统计学意义( $P=0.002$ ); LVEF 相对降低 $>10$  的比率分别为 10%、18%与 8.6%; AC-TH 与 AC-T 相比, TCH 与 AC-T 相比, 差异均有统计学意义( $P$  值均 $<0.001$ ), 而 TCH 与 AC-T 相比差异无统计学意义( $P=0.500$ )。以上结果表明, 曲妥珠单克隆抗体辅助治疗除能够显著提高 HER-2 阳性乳腺癌患者的 DFS 和 OS 外, 也存在增加心脏毒性的风险, 但是, 曲妥珠单克隆抗体联合非蒽环类药的心脏毒性相对较低。

以上临床试验结果说明 HER-2 阳性早期乳腺癌妇女应用曲妥珠单克隆抗体能使乳腺癌复发风险下降 46%~52%, 死亡风险下降 1/3。毋庸置疑, 曲妥珠单克隆抗体为 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者提供了一种有效的治疗选择药物。它改写了乳腺癌治疗的历史。然而, 仍有许多问题有待回答, 如曲妥珠单克隆抗体的使用时间到底应该多长, 与化疗联合时是序贯还是同时用药更好等。B-31 和 N9831 试验结果表明, 序贯用药的心脏毒性发生率较低, 但不能排除联合用药的疗效可能更好。

### 3 辅助内分泌治疗

他莫昔芬(TAM)是辅助治疗应用最为广泛的内分泌药物。第一个证实 TAM 辅助治疗能提高患者生存率的试验由 NATO (Nolvadex Adjuvant Trial Organization)于 1983 年发表。1100 余例淋巴结阳性或阴性患者在术后随机分为观察组及 TAM 治疗组(20 mg/d, 共 2 年), 中位随访 66 个月, 结果表明, 与对照组相比, TAM 能使复发率和病死率分别降低 36%与 29%。

EBCTCG 于 1998 年发表了 55 组共 37 000 例随机临床试验的荟萃分析结果。口服 TAM 5 年能显著提高患者的 10 年 DFS 和 OS。对淋巴结阳性和阴性患者, 能使绝对复发率和病死率分别降低 15.2%与 10.9%以及 14.9%与



5.6% ( $P$  值均  $<0.001$ ), 并能使对侧乳腺癌发生风险降低 50.0%。口服 TAM 2 年的疗效优于 1 年, 5 年优于 2 年。

NSABP-14 试验进一步证实了口服 TAM 能提高 ER 阳性、淋巴结阴性患者的疗效。治疗组和对照组患者的 4 年 DFS 分别为 83% 与 77% ( $P < 0.001$ ), 而 NATO 试验则表明 TAM 能提高淋巴结阳性患者的 DFS 和 OS。

关于 TAM 的给药时间, EBCTCG 已经证实 5 年的效果明显优于 1 年和 2 年, 但是否 5 年以上更好呢? 在 NSABP-14 试验中, 对无瘤生存 5 年的淋巴结阴性、ER 阳性患者, 再随机分为继续使用 TAM 或安慰剂 5 年, 结果显示, 继续口服 TAM 并未增加疗效。然而, 尚缺乏淋巴结阳性患者使用 TAM 5 年以上的临床试验结果, 但目前一般认为 TAM 的最佳给药时间是连用 5 年。长期使用 TAM 有可能产生耐药, 并有引起血栓栓塞以及子宫内膜癌等不良反应的危险。

进入 20 世纪 90 年代, 新一代芳香化酶抑制剂(AI)如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦进入临床试验, 试验结果对 TAM 的地位提出了挑战。有关 AI 与 TAM 对比的临床试验很多, 在 2008 年美国圣安东尼奥乳腺癌年会(SABCS)上, 芳香化酶评价组(AIGO)报告了对第三代 AI 阿那曲唑、来曲唑、依西美坦与 TAM 比较的多项随机临床试验进行的荟萃分析<sup>[15]</sup>。分析分为单药组和序贯组, 两组独立评估。单药组资料来自阿那曲唑、他莫昔芬单独和联合应用试验(anastrozole tamoxifen alone and combination, ATAC)和 BIG1-98/IBCSG18-98 试验, 共 9856 例患者, 平均随访 5.9 年。与 TAM 组相比, AI 组 5 年时乳腺癌复发率绝对值降低 2.9% (12.6% 比 9.5%), 8 年时绝对值降低 3.9% (19.2% 比 15.3%,  $P < 0.001$ ), 但两药在乳腺癌死亡、无复发死亡及任何原因死亡上无差异。序贯组资料取自 GABG/ARNO、IES/BIG2-97、意大利他莫昔芬和阿那曲唑试验(ITA)和 ABCSGV III 试验, 共 9015 例患者, 平均随访 3.9 年。序贯 AI 治疗 3 年的患者与 TAM 组相比有较低的复发率, 绝对值降低 3.1% (5% 比 8.1%), 6 年时复发率绝对值降低 3.5% (12.6% 比 16.1%,  $P < 0.001$ ), 同时序贯 AI 组还降低乳腺癌病死率(6 年时绝对差异为 1.6%,  $P = 0.020$ )及任何原因死亡(6 年时绝对差异为 2.2%,  $P = 0.040$ )。

#### 4 个体化治疗

辅助内分泌治疗是个体化或称“量体裁衣”辅助治疗的最好范例。多年来的临床实践已经证实, 只有激素受体阳性的乳腺癌患者采用辅助内分泌治疗才能取得较好疗效。临床上, 雌激素受体(ER)、芳香化酶、黄体生成素释放激素(LHRH)受体是内分泌治疗的常用靶点。

个体化辅助化疗的研究尚处于探索之中。一般认为, 淋巴结阳性患者从辅助化疗中的受益大于阴性患者, 1~3 枚淋巴结阳性的患者采用多西他赛联

合方案的疗效优于 FAC 方案;而 ER 阴性比阳性患者从辅助化疗中获益更多。三阴性乳腺癌(TNBC)是近年来从乳腺癌中分出来的一种特殊类型肿瘤。TNBC 定义为肿瘤细胞不表达 ER、PR 及 HER-2<sup>[16-17]</sup>。此类型肿瘤在全部乳腺癌患者中的发生率约为 20%~25%,并且往往预后不良<sup>[18-19]</sup>。分子靶向治疗比如内分泌治疗或者曲妥珠单抗克隆抗体并不能使 TNBC 患者获益,因为患者缺乏这些药物合适的作用靶点。

CALGB8541、CALGB9344 和 CALGB9741 是以一些新的方案为辅助化疗的临床试验。3 项试验联合分析的结果显示,受体阴性患者可以从较高的剂量强度化疗、加入紫杉醇的化疗或剂量密度化疗中明显获益,其无瘤生存和总生存可以得到改善。与其他类型乳腺癌相比,TNBC 对化疗也有较好的反应率,但如果只是常规的标准治疗,其预后依然很差<sup>[20]</sup>。

有研究表明,表皮细胞生长因子受体(EGFR)过度表达是 TNBC 的特征之一,可以达到 54%<sup>[21]</sup>。针对此靶点的治疗(抗 EGFR 抗体西妥昔单抗克隆抗体)在大肠癌、肺癌等肿瘤中已经有所突破。人类乳腺癌动物模型的研究发现,西妥昔单抗克隆抗体与紫杉醇有一定的协同作用。Gholam 等<sup>[22]</sup>将二者联合,用于曾接受过多疗程治疗的 TNBC 皮肤转移患者取得了明显的疗效,患者也能良好耐受。由于铂类药物在 TNBC 中的特殊作用,目前使用 EGFR 抗体西妥昔单抗克隆抗体单药与联合卡铂或顺铂治疗晚期 TNBC 的临床试验正在进行之中,而评价厄罗替尼、达沙替尼(dasatinib)、聚 ADP 核糖聚合酶 1 抑制剂与化疗联合治疗 TNBC 疗效的临床试验也已开始。

近年来,应用微阵列技术分析乳腺癌分子异质性以及指导临床个体化治疗受到了广泛关注。Perou 等<sup>[23]</sup>首次报道了临床上 ER 阳性与阴性乳腺癌基因表达谱的差异。Van de Vijver 等<sup>[24]</sup>发现 70 个基因与既往未接受全身治疗的淋巴结阴性乳腺癌的预后相关,并认为应用该标志谱可使接受辅助化疗的患者比率降低 30%,从而避免过度治疗。

最近的研究显示,通过其他生物学指标如 HER-2 和(或)增殖指标,能把表现为内分泌治疗抵抗和(或)化疗敏感的 ER 阳性患者从 ER 阴性患者中分辨出来<sup>[25-26]</sup>。几项最近的研究提示多基因表达分析可以鉴别患者的低、高复发风险<sup>[25-27]</sup>。例如,回顾性研究显示,通过 OncotypeDX 分析可以鉴别出仅服用 TAM 复发风险极低同时对化疗相对耐药的淋巴结阴性、ER 阳性的患者<sup>[28]</sup>。至少一项研究显示复发评分高的患者不仅有高复发风险,而且可能更容易在化疗中获益。北美乳腺癌协作组最近组织了一项前瞻性随机对照试验(TailorRX 试验),来进一步在淋巴结阴性患者中验证这些激动人心的观察结果。

## 5 结论与展望

乳腺癌的辅助化疗经历了从 20 世纪 70 年代的 CMF 方案到 80 年代的蒽环类和 90 年代的紫杉类药物以及近年来生物治疗与化疗的联合应用,从常规用药到密集化疗的发展历程;而绝经后乳腺癌患者的辅助内分泌治疗则从 TAM 过渡到 AI 治疗。

个体化治疗是近年来的研究热点之一。辅助内分泌治疗是个体化辅助治疗的最好范例。多年来的临床实践已经证实,只有激素受体阳性的乳腺癌患者采用辅助内分泌治疗才能取得较好疗效。临床上,ER、芳香化酶、LHRH 受体是内分泌治疗的常用靶点。应用微阵列技术分析乳腺癌分子异质性以及指导临床个体化治疗也受到了广泛关注。建立在规范化综合治疗基础上的个体化治疗将可能成为未来乳腺癌辅助治疗的方向。

【关键词】 早期乳腺癌;靶向药物治疗;化疗;内分泌治疗;个体化治疗

【中图分类号】 R737.9      【文献标识码】 A

## 参考文献

- [1] Bonadonna G, Brusamolin E, Valagussa P, *et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*, 1976, 294:405—410.
- [2] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, *et al.* 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*, 2005, 330:217—220.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998, 352:930—932.
- [4] Early breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998, 351:1451—1467.
- [5] Henderson IC, Berry D, Demetri GD, *et al.* Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21:976—983.
- [6] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, *et al.* paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22:12.
- [7] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, *et al.* TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 82: 43.
- [8] Citron M L, Berry D A, Cirincione C, *et al.* Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer; first report of intergroup trial C9741/Cancer and leukemia Group B trial 9741. *J Clin Oncol*, 2003, 21:1431—1439.
- [9] Sparano J A, Wang M, Martino S, *et al.* Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 6s.
- [10] Burnell IV M J, Levine M N, Chapman J A, *et al.* A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA. 21). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 15s.
- [11] Romond E H, Perez E A, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New Engl J Med*, 2005, 353:1673—1684.

- [12] Rastogi P, Jeong J, Geyer C E, *et al.* Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)→paclitaxel (T) vs. AC→T with trastuzumab (H). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 964s.
- [13] Piccart Gebhart M J, Protcer M, Leyland Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New Engl J Med*, 2005, 353:1660—1672.
- [14] Smith M, Procter R, Gelber S, *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer; a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:29—36.
- [15] Ingle J N, Dowsett M, Cuzick J, *et al.* Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer; meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res*, 2009, 69: 66s.
- [16] Dent R, Trudeau M, Pritchard K I, *et al.* Triple-negative breast cancer; Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:4429—4434.
- [17] Bauer K R, Brown M, Cress R D, *et al.* Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple -negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*, 2007, 109:1721—1728.
- [18] Carey L A, Dees EC, Sawyer L, *et al.* The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:2329—2334.
- [19] Haffty B G, Yang Q, Reiss M, *et al.* Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24:5652—5657.
- [20] Brenton J D, Carey L A, Ahmed A A, *et al.* Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*, 2005, 23:7350—7360.
- [21] Nielsen T O, Hsu F D, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:5367—5374.
- [22] Gholam D, Chebib A, Hauteville D, *et al.* Combined paclitaxel and cetuximab achieved a major response on the skin metastases of a patient with epidermal growth factor receptor-positive, estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative and human epidermal growth factor receptor-2-negative (triple-negative) breast cancer. *Anticancer Drugs*, 2007, 18:835—837.
- [23] Fan C, Oh D S, Wessels L, *et al.* Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355:615—617.
- [24] van de Vijver M J, He Y D, van't Veer L J, *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1999—2009.
- [25] Park S, Shak S, Tang G, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351:2817—2826.
- [26] Habel L A, Shak S, Jacobs M K, *et al.* A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: R25.
- [27] Park S, Tang G, Shak S, *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3726—3734.
- [28] Mamounas E T G, Bryant J, Paik S, *et al.* Association between the 21-gene recurrence score (RS) assay and risk of loco-regional failure in node-negative, er-positive breast cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res*, 2005, 94: S16.

(收稿日期:2009-03-4)

(本文编辑:罗承丽)

徐兵河. 早期乳腺癌术后辅助治疗及其研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 257—264.