

• 讲座 •

乳腺癌分子分型和药物治疗

张剑 胡夕春

尽管因为筛查的广泛开展和认识的逐步提高,乳腺癌的早诊率得到明显改善,但仍有一部分患者就诊时即属于局部晚期或初治转移。此外,术后患者经过合适的辅助或新辅助治疗后,仍然有 20%~30% 会出现复发和转移^[1]。转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)通常被认为不可治愈,中位生存期约 2~3 年,5 年生存率仅 15%~25%^[2]。对于这类患者,延长生存期、改善疾病相关症状及提高生活质量是治疗的主要目标,在本质上具有姑息性。

1 分子分型之于个体化药物治疗——利器才能善事

乳腺癌具有显著的异质性,其研究发展到今天,仅依据临床特征进行分类已不能认识该病的本质,亦对新辅助、辅助和姑息治疗的发展无益;而依据不同临床特征、病理特点、治疗反应、病情转归及预后等生物学行为的分子分型已经站上历史舞台。

依据 8102 种人类基因和相应克隆的 cDNA 微阵列与乳腺对照组织基因表型比较,Perou 等^[3]将乳腺癌分为 4 种亚型:腔面(Luminal)型、正常乳腺样(Normal-like)型、HER-2 过表达型、基底细胞样(Basal-like)型。之后的研究还将 ER 阳性的 Luminal 型分为 A、B 两个亚型^[4-7]。近年来,该分型方式通过基因突变、DNA 拷贝数、DNA 甲基化、RNA、MicroRNA、蛋白质等多层次的数据整合和研究分析获得进一步的验证^[8]。但考虑到基因芯片有诸如应用不便、检测费高的缺点,2011 年 St. Gallen 国际乳腺癌大会上的多数专家认为,根据免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测的 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的结果,如作为基因芯片的

近似替代将乳腺癌划分为上述 4 种类型在临床工作中是可行的^[9]。在刚过去的 2013 年 St. Gallen 大会上,有 72.9% 的专家认为 Ki67 可以用于 Luminal A 和 B 型的区分,但对于甄别值(cut-off value)尚未达成共识,通常认为 14% 是合理的选择。从预后角度讲,Luminal A 型较好,而 Basal-like 型较差。Basal-like 型乳腺癌和三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)虽有近 80% 的重合,但后者不是从基因芯片角度进行的分型,特指 ER、PR 和 HER-2 均阴性的乳腺癌,其还包含一些如低危(典型)髓样癌和腺样囊性癌等特殊组织学类型^[9]。总而言之,正是由于分子分型的出现,才使个体化的乳腺癌治疗,尤其是药物治疗成为可能。

2 新辅助治疗——用药因瘤而异

新辅助治疗对于局部晚期乳腺癌地位重要,其主要目的是减小肿瘤和降低分期。新辅助治疗与辅助治疗经大样本临床试验比较后发现,其不仅能提高保留乳房率,而且疗效类似,已为临床普遍接受,成为多学科综合治疗乳腺癌的重要一环^[10-11]。一般而言,新辅助治疗的主要目的是增加可选择的术式和提高保留乳房率。如果临床上患者拟接受新辅助治疗,那么进行空芯针穿刺活检明确 ER、PR、HER-2 和 Ki67 等病理学标志是必要的,因为藉此可确定分子分型,从而指导选择具体的新辅助及术后辅助治疗的方案。

既往新辅助化疗的临床试验提示,获得病理完全缓解(pathological complete remission, pCR)的患者通常有较好的预后^[10,12],但新辅助内分泌治疗中的 pCR 预后提示作用尚不明确^[13]。对于 ER 阳性的 Luminal 型患者,新辅助化疗的 pCR 率显著低于 HER-2 过表达型乳腺癌和 TNBC,但其预后却较好^[14-15]。依据肿瘤分子分型的新辅助治疗基本情况是:激素受体阳性(尤其是 Luminal A 型)、绝经后患者可选择第 3 代芳香化酶抑制剂

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.02.010

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科,复旦大学上海医学院肿瘤学系

通信作者:胡夕春,Email:xchu2009@hotmail.com

(aromatase inhibitor, AI) 进行新辅助内分泌治疗;对于 HER-2 表达阳性的患者(Luminal B-HER-2 阳性型或 HER-2 过表达型),首先推荐含曲妥珠单抗克隆抗体的方案治疗;但对于 TNBC,何种方案最优尚不确定,铂类和抗血管生成药物是除紫杉、蒽环类的重要选择。

2.1 Luminal 型乳腺癌的新辅助治疗

Luminal 型患者新辅助化疗的 pCR 率介于 6%~12% 之间,蒽环类药物联合紫杉类可显著提高 pCR 率^[16],提示该型的部分患者可考虑使用新辅助化疗。激素受体低表达、Ki67 高表达、组织学分级高以及 21 基因复发指数较高是这部分患者新辅助治疗时是否采用化疗的重要参考因素,一般推荐含蒽环类和紫杉类药物的联合方案。对于 Luminal B-HER-2 阳性型患者,在化疗基础上推荐联合抗 HER-2 新辅助靶向治疗。

此外,因激素受体呈阳性,Luminal 型患者在新辅助化疗之外还可选择新辅助内分泌治疗。但新辅助他莫昔芬(tamoxifen, TAM)治疗尚没有真正意义上的前瞻性研究数据。一项纳入 199 例 ER/PR 阳性乳腺癌患者的回顾性研究结果显示,经新辅助 TAM 治疗后的可手术和局部晚期乳腺癌的保留乳房率分别为 54% 和 44%,提示 TAM 对缩小肿瘤有益^[17]。对于该型的绝经后患者,包括 P024、IMPACT、PROACT 在内的多项试验结果显示,使用 AI 新辅助治疗的有效率或保留乳房率较 TAM 有所提高,部分差异具有显著性^[18-20]。但 ACOSOG Z1031 研究结果没有显示出来曲唑、阿那曲唑和依西美坦 3 种 AI 在新辅助内分泌治疗中临床疗效及生物学敏感性的差异^[21]。激素受体呈强阳性、疾病进展较缓慢的老年绝经患者是新辅助内分泌治疗的适合人群,AI 为主要的选择药物,一般时长为 3~6 月。对于绝经前患者,目前无新辅助内分泌治疗的大型临床试验开展,缺乏相应资料。综上所述,由于不良反应较轻、耐受性好且疗效确切,内分泌治疗已成为新辅助治疗的重要选择之一,但应严格筛选可能获益的人群,避免无效而贻误治疗。

2.2 HER-2 过表达型乳腺癌的新辅助治疗

表皮生长因子受体家族包括 EGFR/HER-1、HER-2、HER-3 和 HER-4。HER-2 是其中之一,具有酪氨酸激酶活性,其通过激活下游信号通路,包括 PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MEK/MAPK 通路,参

与细胞的生长、活化和增殖过程。乳腺癌中 HER-2 基因扩增或蛋白过表达的比例约为 20%~30%。II 期研究中,曲妥珠单抗联合不同化疗药物新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌所获得的 pCR 率为 7%~87.5%,这种差异可能与所联合药物的不同、治疗疗程数及入组标准不同有关。MD Anderson 癌症中心进行的一项新辅助化疗 III 期临床研究和 NOAH III 期研究的结果均提示新辅助化疗联合曲妥珠单抗联合不同化疗药物可显著提高 pCR 率,甚至无事件生存率^[22-23]。GeparQuinto 研究显示,对于 HER-2 阳性的局部晚期乳腺癌,在化疗基础上联合曲妥珠单抗或拉帕替尼,前者疗效优于后者^[24]。NeoALTTO 研究和 NeoSphere 研究均提示,在化疗的基础上,联合双靶向药物(曲妥珠单抗+拉帕替尼或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)的疗效可能优于单一靶向药物^[25-26]。综上所述,对于 HER-2 过表达型乳腺癌,为了达到最大的 pCR,新辅助治疗宜选择化疗联合曲妥珠单抗(±拉帕替尼或帕妥珠单抗)。

2.3 基底细胞样型乳腺癌的新辅助治疗

如前所述,基底细胞样型乳腺癌绝大部分为 TNBC;但判断 TNBC 是否真正属于 Basal-like 型,还需 EGFR、CK5/6 等指标协助。据 MD Anderson 癌症中心的经验,TNBC 新辅助化疗的 pCR 率高于非 TNBC,但有残留病灶的 TNBC 的生存率显著低于相应的非 TNBC 患者,总体而言早期 TNBC 的预后还是较非 TNBC 差^[27]。TNBC 的 DNA 损伤修复存在一定缺陷,这提示其对铂类及烷化剂等作用于 DNA 的药物可能较为敏感。有研究显示,4 疗程顺铂单药治疗 TNBC 的 pCR 率即可达到 22%^[28]。一般而言,对于基底细胞样型乳腺癌,新辅助治疗推荐蒽环类、紫杉类以及铂类药物。另外,针对该型患者,一系列前瞻性研究正在开展,其中还包括了西妥昔单抗(EGFR 单抗)、依维莫司(mTOR 抑制剂)、PARP1 抑制剂和贝伐珠单抗等靶向药物,需要等待进一步的结果来决定是否改变临床实践。

3 辅助治疗——从临床特征到分子分型

2008 年中国版《NCCN 乳腺癌临床实践指南》(简称 NCCN 指南)参照当时的 St. Gallen 共识,主要依据患者临床特征将早期乳腺癌术后患

者的复发风险分为低危、中危和高危,同时根据淋巴结状态和受体状态以及国情,推荐了不同的药物治疗方案^[29]。而 2011 年的《St. Gallen 全球专家共识》已首次转变为依据分子分型对辅助治疗进行推荐(表 1),即目前乳腺癌的辅助治疗也是在分子分型的基础上结合复发风险制定方案的,这就向个体化辅助治疗迈进了一大步^[9]。

众所周知,蒽环类和紫杉类药物在乳腺癌辅助治疗中处于基础地位。但需要指出的是,淋巴结阴性的高危乳腺癌患者辅助化疗中紫杉类药物的作用仍存争议,还需更多临床试验结果。此外,有一些临床研究探讨了吉西他滨和卡培他滨是否可用于辅助治疗。英国 tAnGo 试验和 NSABP B38 试验的结果均显示吉西他滨并不适合用于辅助治疗^[30-31]。而 FINXX 试验的结果也提示,辅助化疗方案中加入卡培他滨并未提高无复发生存期(relapse free survival, RFS)和 OS,仅亚组分析显示卡培他滨辅助治疗使 TNBC 患者获益(RFS:HR=0.48,P=0.02)。这提示今后的辅助治疗临床试验设计时将分子分型纳入考虑是必要的,如

TNBC 患者^[32]。

在分子分型时代,需要注意的是:Luminal A 型在内分泌治疗的基础上加用辅助化疗的可能获益较少,因而不建议积极化疗,而且目前尚无公认有效的化疗方案供选择。这型患者 5 年后复发风险较高,可以考虑适当延长内分泌治疗时间,但是使用 7~8 年,还是 10 年,尚无定论。对 TNBC 患者,基本达成共识的是将蒽环类和紫杉类药物纳入辅助化疗方案,当然也可考虑使用剂量密集化疗,而无证据支持铂类药物和抗血管生成药物用于 TNBC 辅助治疗。对于 HER-2 过表达型乳腺癌,曲妥珠单抗抗体是非常重要的辅助治疗药物,所有试验结果均显示辅助治疗中含曲妥珠单抗抗体可提高 DFS,而对 NSABP B31、NCCTG N9831 和 HERA 试验的联合分析也证实在高危、HER-2 阳性患者中使用曲妥珠单抗抗体可显著改善 OS。关于曲妥珠单抗抗体辅助治疗时长的问题,根据 ESMO 2012 年会议公布的 HERA 8 年随访结果和 PHARE 研究结果,仍然推荐为 1 年,这也为 2013 年 St. Gallen 大会 95% 的专家所认

表 1 乳腺癌分子亚型的定义和治疗^[9]

亚型	定义	治疗类型	注释
Luminal (腔面或激素受体阳性) A 型	ER 和(或)PR 阳性 HER-2 阴性 Ki67 低表达(小于 14%) ^a	单纯内分泌治疗	对 Ki67 染色的质控极其重要。 该亚型几乎无化疗必要,具体需结合临床淋巴结情况及其他危险因素综合而定。
Luminal (腔面或激素受体阳性) B 型	Luminal B(HER-2 阴性): ER 和(或)PR 阳性 HER-2 阴性 Ki67 高表达(≥14%) ^a Luminal B(HER-2 阳性): ER 和(或)PR 阳性 HER-2 过表达或增殖 Ki67 任何水平	内分泌治疗±化疗 化疗 +抗 HER-2 治疗 +内分泌治疗	多基因序列分析显示,高增殖基因可预测患者预后较差。 如果不能进行可靠的 Ki67 评估,可以考虑一些替代性的指标,如分级。 这些替代指标也可用于区分 Luminal A 型和 Luminal B(HER-2 阴性)型,而对后者是否选用化疗及具体化疗方案的选择可能取决于内分泌受体水平表达、危险度及患者意愿。针对 Luminal B(HER-2 阳性)型,目前尚无证据显示可避免化疗。
HER-2 过表达型	HER-2 阳性(非 luminal) ER 和 PR 缺失 HER-2 过表达或增殖	化疗 +抗 HER-2 治疗	对如 T1a 和淋巴结阴性等非常低危的患者可考虑不加全身辅助治疗。
Basal-like(基底细胞样)型	三阴性乳腺癌(导管) ER 和 PR 缺失 HER-2 阴性	化疗	基底样和三阴性乳腺癌患者有近 80% 的重合,但后者还包含如低危(典型)髓样癌及腺样囊性癌等一些特殊的组织学类型。 基底角蛋白染色有助于判定真正的“基底样”肿瘤。

a: Ki67 的截点“可能变化”

同。为提高乳腺癌辅助化疗疗效的尝试仍在继续,希望未来能在分子分型的基础上设计更为合理的临床研究,细化可能获益的人群,寻求进一步的突破。

4 姑息治疗——分子分型寸辘制轮

4.1 复发转移后的分子分型

MBC 的分子分型对分类药物治疗帮助很大。但是,原发灶及后来出现的复发转移灶两者的分子分型并非完全一致。Liedtke 等^[33]比较了原发和转移灶的 ER、PR、HER-2 状态,结果发现不一致率分别为 18.4%、40.3% 和 13.6%。同样,2012 年的一项前瞻性研究也证实了原发及转移灶之间存在不一致的现象,ER、PR、HER-2 分别有 16%、40% 和 10% 发生变化^[34],而且再次活检后导致 14% 的患者后续治疗决策发生变化。因此,2012 年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)《局部复发或转移性乳腺癌诊治和随访临床实践指南》进一步强调了转移灶激素受体和 HER-2 状态再评估的重要性,这对后期的治疗决策非常关键。此外,有回顾性分析发现,如果原发灶和转移灶受体状态不一致,患者预后较差,不合适、不充分的治疗可能是导致这一结果的重要原因。指南指出,对任何一次活检结果显示受体阳性的患者,推荐实施内分泌和(或)抗 HER-2 治疗等相应治疗。

4.2 Luminal A 型复发转移乳腺癌的治疗

Luminal A 型乳腺癌主要从内分泌治疗中获益,而对化疗相对不敏感。对于该型患者,应当首先考虑内分泌治疗,尽量延迟使用化疗的时间,同时也需综合考虑年龄、月经状态、HER-2 表达、疾病进展及患者意愿等因素。传统观念认为所有内脏转移患者均不适合内分泌治疗,而需接受化疗,但如将患者细分,情况又有不同。对于进展快或有症状的内脏转移患者,内分泌治疗一般不适用;但如果肿瘤属于 Luminal A 型且转移灶孤立或较小、术后 DFS 长,则内分泌治疗可取得较好疗效。

近两年,该型乳腺癌在内分泌治疗上有一些重要的研究进展。如关于内分泌药物的联合应用,SWOG0226 和 FACT 都是在晚期一线对比氟维司群 250 mg 负荷剂量联合阿那曲唑与阿那曲唑单药的疗效和安全性,设计相似,结果却不同^[35-36]。SWOG0226 结果提示,联合组较单药组显著提高了 PFS 和 OS,研究结果发表在去年的《新英格兰医学杂志》上,引起了国内外学界的广

泛讨论。而在 FACT 研究中,两组的 PFS、OS 差异均无统计学意义。造成两项研究结果不同的原因可能是入组人群有差异:在 SWOG0226 研究中,约 60% 的患者从未接受过内分泌治疗,而在 FACT 中只有 33%。综合这两项临床试验的数据似乎可以得出一个结论,对于从未接受过内分泌治疗的 Luminal A 型患者,氟维司群与阿那曲唑联合的内分泌治疗可能是一种选择,但是还需要更多的前瞻性研究支持 SWOG 的结果。仅就目前的证据水平,专家们并不认同临床上把这种联合治疗作为常规。改善内分泌耐药的问题也是近年来的研究热点。TAMRAD 和 BOLERO-2 研究的最终结果分别显示 TAM+依维莫司和依西美坦+依维莫司可显著逆转内分泌耐药。其中,TAMRAD 研究和临床前研究提示,依维莫司可能仅对获得性内分泌耐药的患者有效,而 BOLERO-2 研究中有 84% 的患者为此类患者^[37-38]。因此,依维莫司应尽量在内分泌治疗均无效的时候使用,这样可能有助于最大限度地发挥该药的作用。在安全性方面,BOLERO-2 联合组发生治疗相关的严重不良事件比例为 11%,而依西美坦单药组仅为 1%,联合依维莫司导致的不良反应较多,影响患者生活质量,所以也不建议过早使用。综上所述,尽管这方面取得了一些进展,但如何选择最恰当的个体化内分泌治疗方案还有很长的路要走。

4.3 Luminal B 型复发转移乳腺癌的治疗

Luminal B 型乳腺癌包含两大类,一类 HER-2 呈阴性但 Ki67 高表达($\geq 14\%$),另一类 HER-2 过表达。前一个亚型患者,如果临床上无立即化疗指征,可首先考虑内分泌治疗。对于 Luminal B-HER-2 阳性型,化疗联合曲妥珠单抗治疗,相对于单纯化疗不但提高有效率和延长 PFS,而且能显著延长 OS。而内分泌治疗联合抗 HER-2 治疗仅可改善 PFS,对 OS 改善无益处。例如:在 EGF 30008 研究中,来曲唑联合拉帕替尼与来曲唑单药相比,可提高了 HER-2 阳性 MBC 治疗的有效率和 PFS,但这种联合并未改善 OS^[39]。与此类似,阿那曲唑基础上联合曲妥珠单抗抗体的 TAnDEM 研究显示,抗 HER-2 治疗仅显著改善 PFS,未使 OS 获益^[40]。因此,对于 Luminal B-HER-2 阳性型患者,首先推荐在化疗基础上联合抗 HER-2 靶向治疗,内分泌治疗+抗 HER-2 治疗仅适用于不宜或不愿意接受化疗的患者。

4.4 HER-2 过表达型复发转移乳腺癌的治疗

HER-2 基因或蛋白过表达预示复发转移乳腺癌患者预后不良、中位生存期较短,但是也有证据显示在抗 HER-2 药物时代,HER-2 不再是一个不良预后因子。

曲妥珠单抗联合紫杉类是 HER-2 阳性复发转移乳腺癌的一线首选。曲妥珠单抗联合长春瑞滨或卡培他滨等其他化疗药物也被证实安全有效;即使是蒽环类药物,如选用心脏毒性较小的表柔比星、脂质体多柔比星进行短期联合应用也可纳入考虑。如含曲妥珠单抗联合方案治疗后病情进展,主要的后续选择有 4 种:一种是卡培他滨+拉帕替尼,一种是另选化疗药物(包括卡培他滨等)联合曲妥珠单抗,第三种是不含化疗药物的曲妥珠单抗联合拉帕替尼,此外还可以尝试 T-DM1、帕妥珠单抗联合新的靶向药物。

在 CLEOPATRA 研究中,多西紫杉醇、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗 3 药联合与前两药联合相比,PFS 延长了 6.1 个月(达到 18.5 个月),这是 HER-2 阳性晚期乳腺癌迄今为止获得的最长 PFS;中期分析还显示 3 药联合有明显延长 OS 的趋势^[41]。另外,随机 III 期研究 EMILIA 最新数据显示,T-DM1 可作为抗体-药物共轭新药用于曲妥珠单抗耐药的 HER-2 阳性乳腺癌,与卡培他滨+拉帕替尼相比能显著延缓肿瘤进展(中位 PFS:9.6 个月比 6.4 个月)和延长总生存期(中位 OS:30.9 个月比 25.1 个月),毒性也更小^[42]。因此,美国 FDA 已经批准帕妥珠单抗和 T-DM1 用于 HER-2 阳性复发转移乳腺癌。同时,2013 年 NCCN 指南已将多西紫杉醇、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗 3 药联合作为 I 类证据定为 HER-2 阳性复发转移乳腺癌的一线标准方案;而 T-DM1 作为标准二线治疗得到广泛认同也应当为期不远了。

4.5 基底细胞样型复发转移乳腺癌的治疗

如前所述,基底细胞样型乳腺癌和 TNBC 大多数重叠。目前国际上尚无单独针对 TNBC 的治疗指南发布,其治疗按一般常规治疗进行,化疗是 TNBC 的主要治疗方式。铂类可致 DNA 的双链断裂、DNA 复制和转录的阻滞,从而诱导细胞死亡;TNBC 中 BRCA1 基因往往有缺陷,因 BRCA1 参与 DNA 双链的断裂修复,使得铂类药物在 TNBC 的

治疗中占有重要地位。复旦大学附属肿瘤医院一项单中心、II 期临床研究显示,GP(吉西他滨联合顺铂)联合化疗在 TNBC 中的有效率为 62.2%(95% CI:47.5%~77%),中位 PFS 达到 6.2 个月(95% CI:5.0 个月~7.3 个月)^[43]。目前,该中心正牵头开展 CBCSG 006 这项全国多中心随机 III 期临床试验,该研究拟对比 GP 和 GT(吉西他滨联合紫杉醇)一线治疗晚期 TNBC 的疗效,为全球唯一使用联合化疗一线治疗复发转移 TNBC 的 III 期随机对照研究,目前入组已接近结束,其结果必将有助于判定铂类在 TNBC 一线治疗中的地位。

多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)抑制剂可抑制肿瘤细胞 DNA 的修复功能,因而具有改善 TNBC 铂类敏感性的潜力,但 III 期临床研究未能证实 iniparib(BSI-201)可延长 PFS 和 OS^[44]。该研究中 BRCA1 相关乳腺癌比例不详,且 iniparib 的靶点可能是 PARP 5/6,并不是原来认为的 PARP1;这提示要明确哪些患者能真正从 PARP 抑制剂中获益,尚需开发针对性更强的抑制剂并找到合适的分子标记物。大多数 TNBC 可同时高表达 EGFR。一项在 2010 ESMO 会议上公布的 II 期临床试验(BALI-1)结果表明,对于复发转移性 TNBC,顺铂联合西妥昔单抗联合抗 EGFR 单抗联合治疗相比,可显著提高客观缓解率(objective response rate, ORR)和 PFS 2 倍左右^[45]。增加铂类疗效和改善铂类耐药的探索还在继续,笔者期待在基底细胞样型这一分型的基础上,能有更多的生物标记物涌现,从而进一步细化和优化药物治疗。

5 分子分型时代的药物治疗——在探索中前行

乳腺癌的药物治疗在过去 10 余年取得了显著进展,尽管内分泌、化疗、靶向药物和联合方案的新证据不断涌现为以分子分型为基础的个体化治疗提供了更规范和广阔的选择空间,但进一步降低早期乳腺癌的复发和提高 MBC 患者的长期生存仍前路漫漫。寻找新辅助、辅助和姑息治疗更加可靠的生物标志物,依据分子分型设计针对性的临床研究,最终实现药物治疗的真正个体化,是乳腺肿瘤研究今后的发展方向。

【关键词】 乳腺癌;分子分型;新辅助治疗;辅助治疗;姑息治疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(16):1179-1183.
- [2] Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2007, 21(2):257-272.
- [3] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797):747-752.
- [4] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19):10 869-10 874.
- [5] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(14):8418-8423.
- [6] 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(2011 版) [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(5):367-416.
- [7] 胡夕春, 王碧芸, 邵志敏. 2011 年《St. Gallen 共识》与中国抗癌协会乳腺癌专业委员会指南之比较 [J/CD]. 中华乳腺癌杂志:电子版, 2011, 5(4):404-407.
- [8] Cancer genome atlas network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [9] 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.
- [10] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785.
- [11] Gralow JR, Zujewski JA, Winer E. Preoperative therapy in invasive breast cancer: reviewing the state of the science and exploring new research directions [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):696-697.
- [12] Kong X, Moran MS, Zhang N, et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. Eur J Cancer, 2011, 47(14):2084-2090.
- [13] Mathew J, Asgeirsson KS, Jackson LR, et al. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. Breast, 2009, 18(6):339-344.
- [14] Chen XS, Wu JY, Huang O, et al. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy [J]. Oncol Rep, 2010, 23(5):1213-1220.
- [15] Chen XS, Nie XQ, Chen CM, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21(5):961-967.
- [16] Mazouni C, Kau SW, Frye D, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers [J]. Ann Oncol, 2007, 18(5):874-880.
- [17] Mauriac L, Debled M, Durand M, et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women [J]. Ann Oncol, 2002, 13(2):293-298.
- [18] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study [J]. Ann Oncol, 2001, 12(11):1527-1532.
- [19] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22):5108-5116.
- [20] Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial [J]. Cancer, 2006, 106(10):2095-2103.
- [21] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(17):2342-2349.
- [22] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):3676-3685.
- [23] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. Lancet, 2010, 375(9712):377-384.
- [24] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):135-144.
- [25] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase

- 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9816):633-640.
- [26] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvantpertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomizedmulticentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):25-32.
- [27] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1275-1281.
- [28] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvantcisplatin in triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1145-1153.
- [29] 沈镇宙, 宋三泰, 江泽飞, 等. 乳腺癌临床实践指南(中国版) [S]. 北京:中国抗癌协会, 2008.
- [30] Poole C, Hiller L, Howard H, et al. tAnGo trial collaborators. tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(suppl):506.
- [31] Swain SM, Tang G, Geyer CE, et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC→paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC→P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer [EB/OL]. [2012-11-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98794-114>.
- [32] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer; final analysis of the randomized FinXX trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1):11-18.
- [33] Liedtke C, Broglio K, Moulder S, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12):1953-1958.
- [34] Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6):587-592.
- [35] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5):435-444.
- [36] Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1919-1925.
- [37] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2718-2724.
- [38] 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.
- [39] Johnston S, Pippen JJ, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5538-5546.
- [40] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer; results from the randomized phase III TAnDEM study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5529-5537.
- [41] Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2):109-119.
- [42] Blackwell KL, Miles D, Gianni L, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane [EB/OL]. [2012-11-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98675-114>.
- [43] Wang ZH, Hu XC, Chen L, et al. Efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP) as first-line combination therapy in patients with triple-negative metastatic breast cancer: Preliminary results report of a phase II trial [EB/OL]. [2012-12-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/51554-74>.
- [44] O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [EB/OL]. [2012-12-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/78038-102>.
- [45] Baselga J, Gomez P, Awada A, et al. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study (BALI-1) [EB/OL]. [2012-12-10]. <http://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/meeting-abstracts/european-society-for-medical-oncology-esmo-2010/the-addition-of-cetuximab-to-cisplatin-4625.aspx>.

(收稿日期:2013-03-03)

(本文编辑:刘军兰)