

· 专家论坛 ·

2013 年最重要的乳腺癌研究进展

徐兵河

2013 年乳腺癌重要临床进展涵盖内分泌治疗、化疗和靶向治疗,其中最为重要的进展包括:他莫昔芬(TAM)辅助治疗 10 年的疗效优于 5 年;紫杉醇每周方案的疗效与双周方案相似,但毒性较低;曲妥珠单抗克隆抗体 emtansine (Trastuzumab emtansine, T-DM1) 成为 HER-2 阳性晚期乳腺癌新的标准二线治疗药物。本文对 2013 年涵盖上述内容的新辅助治疗、辅助治疗、晚期乳腺癌治疗以及乳腺癌预防方面的重要进展作一回顾和展望。

1 新辅助治疗

1.1 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助靶向治疗

近年来已有研究证明,在 HER-2 阳性乳腺癌的新辅助化疗传统方案中加入曲妥珠单抗克隆抗体可以大幅度提高 pCR 率将近一倍,并且明显改善患者预后。针对 HER-2 阳性乳腺癌患者的新的抗 HER-2 治疗药物或新的化疗方案也正在利用新辅助治疗平台获得快速评价。2013 年 ASCO 和 SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 会议报道了以下几项较大规模的新辅助靶向治疗的临床研究。

1.1.1 ACOSOG Z1041 (Alliance) 研究 该研究比较了 HER-2 阳性可手术乳腺癌 FEC (氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺) 序贯紫杉醇+曲妥珠单抗克隆抗体方案 (FEC→P+T) 和紫杉醇+曲妥珠单抗克隆抗体序贯 FEC+曲妥珠单抗克隆抗体 (P+T→FEC+T) 方案的新辅助治疗疗效^[1]。结果表明:在传统的含蒽环和紫杉类方案基础上增加曲妥珠单抗克隆抗体,可以获得较高的 pCR 率;曲妥珠单抗克隆抗体的给药时机对乳腺及腋窝淋巴结病灶的 pCR 无显著影响,同步给予蒽环类和曲妥珠单抗克隆抗体不能改善 pCR。

1.1.2 NOAH 研究 继 2010 年报告了中位随访 3.2 年的生存结果后,2013 年 ASCO 会议又报

告了 NOAH 研究 5.4 年的生存随访结果^[2-3]:新辅助化疗+曲妥珠单抗克隆抗体组和单纯新辅助化疗组的 5 年无事件生存 (event-free survival, EFS) 率分别为 57.5% 和 43.3% ($P=0.016$, 风险比为 0.64), 含曲妥珠单抗克隆抗体的新辅助治疗较不含曲妥珠单抗克隆抗体者可使患者的 5 年复发风险降低 36%;两组的 5 年 OS 率分别为 73.5% 和 62.9% ($P=0.055$, 风险比为 0.66), 含曲妥珠单抗克隆抗体组有生存优势,但尚未达统计学意义。总之,NOAH 研究结果支持 pCR 率作为首要研究终点的可行性,并且表明 pCR 率在抗 HER-2 靶向药物新辅助治疗中可以早期提示生存益处。

1.1.3 CALGB40601 研究 该研究是一项 III 期临床研究,入组的 296 例患者被随机分为 3 组:紫杉醇联合曲妥珠单抗克隆抗体 (TH) 组,紫杉醇联合曲妥珠单抗克隆抗体及拉帕替尼 (THL) 组,紫杉醇联合拉帕替尼 (TL) 组^[4]。结果显示,在 TH 基础上增加 L 治疗,虽然在数值上获得了较高的 pCR 率,但两组间差异并未达到统计学意义,并且接受拉帕替尼治疗的患者 III 级毒性反应发生率明显较未接受拉帕替尼治疗者高。该研究还发现,激素受体阴性患者的 pCR 率比受体阳性患者高。

1.1.4 NeoALTTO 研究 2013 年 SABCS 报告的最新随访结果显示,对 455 例 HER-2 阳性乳腺癌患者,应用拉帕替尼联合曲妥珠单抗克隆抗体双重抗 HER-2 治疗较拉帕替尼或曲妥珠单抗克隆抗体单药治疗更能显著提高 pCR 率 (51.3% 分别比 24.7%、29.5%, P 值均 <0.01), 同时能够显著提高 3 年无事件生存率^[5]。值得注意的是,这一改善与 pCR 有关联。

1.1.5 GeparQuattro 研究 2013 年 SABCS 报道的 GeparQuattro 研究结果显示,早期 HER-2 阳性乳腺癌内存在肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), 表明患者可以从曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗中获益^[6]。在新辅助曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗后, TIL 增加 10% 可使 pCR 率显著提高 ($P=0.037$)。此结果与之前报道的 FinHER 研究结果一致^[7-8]。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.01.001

作者单位:100021 北京,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科

通信作者:徐兵河, Email: xubinghe@medmail.com.cn

1.2 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的新辅助治疗

2013 年 SABCS 公布了 I-SPY 2 试验的结果^[9]。该试验是在生物标志物亚型内采用自适应随机方法,针对高危的 II、III 期乳腺癌妇女,评价一系列新药/联合方案加入标准新辅助治疗(T/AC:紫杉醇,每周 1 次,共 12 次;多柔比星和环磷酰胺,每 2~3 周 1 次,共 4 次)对比单用 T/AC(对照组)疗效的多中心 II 期试验。主要研究终点是 pCR 率。结果显示,在标准术前化疗方案中添加多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂 velparib (ABT-888)和化疗药物卡铂可改善 TNBC 的疗效。另一项在该会议中报道的随机 II 期试验则探索了在 TNBC 术前标准化疗方案(紫杉醇 80 mg/m²,每周 1 次,共 12 次,接着用多柔比星 60 mg/m²+环磷酰胺 600 mg/m²,每 2 周 1 次,共 4 次)的基础上添加卡铂和(或)贝伐珠单抗克隆抗体的效果^[10]。共入组患者 454 例。该研究的初步结果表明,对 II~III 期 TNBC 患者而言,标准新辅助化疗方案中加入卡铂或贝伐珠单抗克隆抗体能够提高 pCR 率。同时加入卡铂和贝伐珠单抗克隆抗体有相加作用,乳腺 pCR 率为 60.6%,乳腺和腋窝同时 pCR 率为 50%。但增加贝伐珠单抗克隆抗体也会明显增加毒性反应,因此,研究者建议不应将贝伐珠单抗克隆抗体常规加入新辅助化疗中。

2 辅助治疗

2.1 TAM 辅助治疗

2013 年的《柳叶刀》杂志发表了 ATLAS 试验结果^[11]。该试验比较了 TAM 辅助治疗 10 年与 5 年对 ER 阳性乳腺癌患者的长期疗效。共有 12 894 例完成了 5 年 TAM 治疗的早期乳腺癌患者被随机分配到 10 年 TAM 治疗组以及终止治疗组(开放对照)。结果显示,在 ER 阳性乳腺癌患者中,持续 TAM 治疗能够进一步降低乳腺癌复发(10 年与 5 年 TAM 组复发率分别为 617/3428 和 711/3418, $P=0.002$)、乳腺癌死亡(331 例比 397 例, $P=0.01$)和总死亡(639 例比 772 例, $P=0.01$)风险,特别是 10 年以后,这种差别更加明显。作者认为,将本结果与之前发表的 TAM 辅助治疗 5 年和不用药结合在一起分析,提示 10 年 TAM 治疗能够使确诊之后第 2 个 10 年期间的乳腺癌死亡率降低约 50%。

另一项大规模 III 期随机临床试验(aTTom)也获得相似结果^[12]。可见,延长 TAM 辅助治疗时间可以明显降低乳腺癌复发风险及死亡风险。近期发表的 2013 年 ASCO 年度进展报告中强调, TAM 治疗 10 年有望成为新的辅助内分泌治疗推荐给药模式^[13]。

2.2 紫杉醇每周方案

紫杉醇作用于细胞周期有丝分裂期,是一种细胞周期特异性药物。最初,国内外指南和规范依据 CALGB 9344^[14]和 NSABP B-28^[15]等临床试验结果,推荐每 3 周用药 1 次。2003 年,美国《J Clin Oncol》发表了 CALGB 9741 临床试验结果,证实每 2 周 1 次的剂量密集方案优于 3 周方案^[16],因此,临床医师特别是美国医师广泛采用剂量密集的双周方案。近期的研究又表明,紫杉醇每周方案的疗效与双周方案相似,但过敏反应、肌肉关节疼痛和外周神经病变等不良反应发生率稍低^[13]。这一结果将会促使临床医师更多地采用每周紫杉醇辅助治疗方案。笔者认为,目前的紫杉醇使用方案也符合其作用机制。

3 晚期乳腺癌的治疗

3.1 T-DM1

T-DM1 是将曲妥珠单抗克隆抗体和化疗药物美坦新(maytansine)衍生物经过特殊的偶联技术开发的全新靶向化疗药物。该药由曲妥珠单抗克隆抗体与 DM1(一种美坦新衍生物,微管抑制剂)通过一硫醚连接子(MMC)连接。组成后的药物具有曲妥珠单抗克隆抗体类似的生物活性,可特异性地将强效抗微管药物 DM1 释放至 HER-2 过表达的肿瘤细胞内。

EMILIA 试验是 T-DM1 关键性的 III 期研究,目的在于评价 T-DM1 对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往接受紫杉类药物和曲妥珠单抗克隆抗体治疗失败的 HER-2 阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性^[17]。该试验入组 991 例患者,随机分为两组。结果表明,T-DM1 单药治疗较拉帕替尼联合卡培他滨显著降低患者的疾病进展或死亡风险[患者中位无进展生存(progression free survival, PFS)期分别为 9.6 个月和 6.4 个月,风险比为 0.65, $P<0.001$],更加可喜的是,T-DM1 组与拉帕替尼联合卡培他滨组比较,其死亡风险也显著降低(患者中位生存期分别为 30.9 个月和 25.1 个月,风险比为 0.68, $P<0.001$),客观有效率分别为

43.6% 和 30.8% ($P < 0.001$)。T-DM1 组患者Ⅲ、Ⅳ级不良反应的发生率较拉帕替尼组低(41% 比 57%),而血小板减少和血清转氨酶升高在 T-DM1 组较高,腹泻、恶心、呕吐、皮疹的发生率则在拉帕替尼组较高。同时,该研究也显示 T-DM1 对于改善患者生活质量具有优势。总之,T-DM1 可以显著延长既往接受曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的 PFS 与 OS,而且毒性较拉帕替尼组低,其总体耐受性良好。这一结果与之前Ⅱ期 TDM4450g 研究报告一致。基于这一结果,美国 FDA 于 2013 年 2 月正式批准 T-DM1 作为治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的药物^[18]。毫无疑问,T-DM1 的问世及应用于临床具有里程碑意义。

3.2 mTOR 抑制剂

BOLERO-3 是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验,患者均对曲妥珠单抗抗体耐药,被随机分入每周曲妥珠单抗抗体+长春瑞滨联合或不联合依维莫司组。2013 年 ASCO 会议上报告了研究结果^[19]:依维莫司联合曲妥珠单抗抗体+化疗组较不含依维莫司组降低肿瘤进展风险 22% (PFS 的风险比为 0.78, $P = 0.0067$),因随访时间较短,OS 尚未显示统计学意义,但两组 OS 曲线表现了明显的分离趋势。BOLERO-3 亚组分析显示:在不同年龄、种族、患者一般状况及受体状态的亚组中,含依维莫司组的患者均能获益。不同的是,对于没有内脏转移的患者和曾经使用过曲妥珠单抗抗体的患者,依维莫司组患者获益更明显。

3.3 乳房切除术

2013 年 SABCS 会议上,来自印度的 Badwe 等^[20]报告,对转移性乳腺癌患者进行初始化疗有效后,放射治疗和手术切除乳腺肿瘤及腋窝淋巴结不会提供额外益处。该研究共入选 350 例患者,其中局部区域治疗(loco-regional therapy, LRT)组 173 例,无 LRT(No-LRT)组 177 例,中位随访 17 个月,共有 218 例死亡(LRT 组 111 例, No-LRT 组 107 例)。两组中位 OS 期分别为 18.8 个月和 20.5 个月($P = 0.80$),2 年 OS 率分别为 40.8% 和 43.3%。另一项试验将未经治疗的转移性乳腺癌患者随机分配到手术切除原发肿瘤组和非手术组,结果与印度学者报道的相似。以上结果表明,接受乳房切除术和腋窝淋巴结清扫联合放射治疗的患者与单用药物治疗的患者比较,OS 并未延长。

4 乳腺癌的预防

4.1 阿那曲唑

2013 年 SABCS 公布了一项随机、双盲、安慰剂对照试验——国际乳腺癌干预研究Ⅱ (IBIS-Ⅱ) 的结果^[21]。该研究的主要终点是确定阿那曲唑预防乳腺癌(包括侵袭性和导管原位癌)的疗效。从 2003 ~ 2012 年,共有 3864 例绝经后妇女进入阿那曲唑组,1944 例进入安慰剂组,患者的中位年龄为 59.3 岁,47.0% 的妇女在入组前曾接受激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)。截止首次分析时,中位随访时间为 5.04 年,共发生 125 个乳腺癌事件。另有 13 例患者的资料仍未收齐,还有 35 例患者已经死亡。该研究结果表明,处于发病高危风险中的绝经后女性使用芳香化酶抑制剂阿那曲唑可使高风险的绝经后女性乳腺癌发病率降低 50%。阿那曲唑组女性有 2% 发生乳腺癌,安慰剂组则有 4% 发生乳腺癌(风险比为 0.47, $P < 0.0001$),表明该药可能是有效预防乳腺癌的新选择。该研究同时被发表在《柳叶刀》上。

4.2 ASCO 发布新版乳腺癌预防指南

继 1999 年和 2009 年发表了前两版指南后,ASCO 日前发布了第 3 版乳腺癌预防指南^[22]。基于多项随机对照试验结果,即口服 TAM 治疗降低风险的获益在这些患者中可持续至少 10 年,该指南推荐:对于年龄 ≥ 35 岁乳腺癌风险增高者或患有小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)的绝经前和绝经后女性,为了降低 ER 阳性浸润性乳腺癌的风险,建议每日口服 TAM 20 mg 5 年。风险增高的定义为:根据美国国立癌症研究所乳腺癌风险评估工具或等效工具预测的 5 年绝对风险 $\geq 1.66\%$ ^[22]。

一项随机对照试验结果显示,对于年龄 ≥ 35 岁乳腺癌风险增高或患有 LCIS 的绝经后女性,为了降低 ER 阳性浸润性乳腺癌的风险,建议每日口服依西美坦 25 mg(代替 TAM 或雷洛昔芬)5 年^[23],但依西美坦尚未获得批准用于预防乳腺癌。对于有深静脉血栓、肺栓塞、脑卒中或短暂性脑缺血发作史的患者,不建议使用 TAM 或雷洛昔芬,另外也不建议在长期制动期间使用这两种药物。对妊娠或可能妊娠或正在哺乳的女性,不建议使用雷洛昔芬,并且该药不得与激素治疗合用。依西美坦不得用于绝经前女性。

5 结语

乳腺癌的预防除了 TAM 或雷洛昔芬以外,对

于绝经后妇女,新的临床试验结果表明,芳香化酶抑制剂依西美坦和阿那曲唑有可能成为一种新的选择^[21,23]。

由于目前诸多的抗 HER-2 靶向药物及可能逆转耐药的 mTOR 抑制剂的参与,HER-2 阳性乳腺癌治疗有了更多的选择。在此基础上,优化治疗方案和治疗顺序、谨慎评价双靶向药物联合化疗的安全性成为新形势下值得深入探讨的课题。对于早期乳腺癌辅助治疗,新的靶向治疗药物的参与、传统给药方式的改进、内分泌治疗药物服药时间的延长都为进一步降低早期乳腺癌复发转移风险提供了可能。

随着分子生物学研究的进展,研究者们对乳腺癌的本质也会有更加深入的了解。在此基础上,越来越多针对特定靶点的分子靶向药物将会被开发并快速进入临床研究。同时,研究者们将会发现越来越多新型的潜在预后和预测标志物以判断患者预后和指导临床治疗。多中心、大规模 III 期临床试验也会越来越多,其结果将不断更新现有的临床实践。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 化疗; 靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Buzdar A, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC → P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T → FEC+T) in HER2+ operable breast cancer [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/81724>.
- [2] 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.
- [3] 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 HER2-positive locally advanced breast cancer [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/112777-132>.
- [4] Ollila DW, Berry DA, Cirincione C, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeting on breast conservation rates: Surgical results from CALGB 40601 (Alliance) [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/110603-132>.
- [5] Piccart-Gebhart M, Holmes AP, de Azambuja E, et al. The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer. Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06) [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_877&terms=.
- [6] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer (HER2+ BC) [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_684&terms=.
- [7] Loi S, Michiels S, Lambrechts D, et al. Tumor PIK3CA mutations, lymphocyte infiltration, and recurrence-free survival (RFS) in early breast cancer (BC): Results from the FinHER trial [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/97602-114>.
- [8] Loi S, Salgado R, Piette F, et al. Evaluation of the prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in a phase III randomized adjuvant breast cancer (BC) trial (BIG 2-98) of node-positive (N+) BC comparing the addition of docetaxel to doxorubicin (A+T) with doxorubicin (A)-only chemotherapy (CT) [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/81517-102>.
- [9] Rugo HS, Olopade O, DeMichele A, et al. Veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: First efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_1400&terms=.
- [10] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance) [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_458&terms=.
- [11] 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 randomized trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9869): 805-816.
- [12] Gray RG, Rea D, Handley K. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132>.
- [13] Patel JD, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2013: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(2): 129-160.
- [14] Henderson IC, Berry DA, 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]. J Clin Oncol, 2003, 21(6):976-983.
- [15] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):3686-3696.
- [16] Citron ML, Berry DA, Cirincione C. 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]. J Clin Oncol, 2003, 21(8):1431-1439.
- [17] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19):1783-1791.
- [18] US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for late-stage breast cancer[EB/OL]. [2014-01-15]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm340704.htm>.
- [19] 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) [EB/OL]. [2014-01-15]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/113093-132>.
- [20] Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, et al. Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13_693&terms=.
- [21] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Breast cancer prevention using anastrozole in postmenopausal women at high risk [EB/OL]. [2014-01-15]. http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13_334&terms=.
- [22] Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2013 31(23):2942-2962.
- [23] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2011, 364(25):2381-2391.

(收稿日期:2014-01-20)

(本文编辑:罗承丽)

徐兵河. 2013 年最重要的乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2014, 8(1):1-5.