

· 专家论坛 ·

2012 年版《WHO 乳腺肿瘤分类》新变化与临床治疗的关系

牛昀

近年来,乳腺肿瘤临床治疗模式和理念有着新的转变,治疗技术和方法得到了快速的发展,形成更加规范化并且更加注重个体化的趋势。与此同时,分子病理学研究的新成果新发现使人类对疾病的理解更深入,为治疗手段的改进提供了有力证据和开辟了新的途径。乳腺病理学分类也在随之不断地更新和增加内容,朝着更加适合临床治疗需求、体现同病异治、异病同治新理念的方向发展和完善。2012 年新版《WHO 乳腺肿瘤分类》^[1](以下简称 2012 新版分类)与 2003 年版^[2]比较,有了许多新变化,本文就这些新变化与临床治疗的关系与临床及病理的同道们一起探讨。

1 关于组织学分级标准的更新

已有许多研究证实,乳腺癌的组织学分级与制定治疗方案、估测患者预后有着非常密切的关系^[3]。目前临床上特别重视的是如何做到精准化治疗,相应地,在病理组织学分级上也应该做到更加精确,也是要“精准化”。2012 新版分类对浸润性乳腺癌分级评价的三大特征即腺管形成、核多形性、核分裂计数与 2003 版比较分别有所更新,给出了更为明确精细的具有可操作性的改良分级标准,强调了几个非常重要的关键点。

其一,对腺管形成评价,强调仅仅由有极向的肿瘤细胞围成的、中心有清楚腺腔的结构才能被评价为腺管形成(2003 版:选择具有清楚的中央腔隙结构的小管和腺泡);其二,核多形性强调选取和评价最具多形性的区域,评为 3 分的是与邻近的正常上皮细胞比较形态和大小均呈明显变化,即核大于良性上皮细胞核的 2 倍,具有明显的泡状染色质和核仁常突出明显(2003 版:多形性可参照邻近正常乳腺组织上皮细胞的大小和形状

的标准进行评价);其三,核分裂相计数需更为仔细,除了 2003 版叙述的视野选择和计数方法以外,特别强调要基于最佳的组织固定和制作良好的切片来评价,仅仅是明确的核分裂相才能被计数(2003 版:视野的选择应从肿瘤周边浸润区开始,如果存在异形性,要选择核分裂相明显增多的区域计数)。

根据上述更新的改良分级标准,病理诊断报告中对组织学 1 级的划分更加慎重,组织学 2 级的比例会减少,有更多的病例被分为 3 级,符合一个常态分布即组织学 1、2、3 级病例的构成比例为 2:3:5。当然,这个常态是指有症状就诊的病例组而不是指经普查发现而就诊的相对早期病例。“精准”的组织学分级有着重要的临床意义,除了能正确评估患者预后外,还对规范化治疗有指导意义。例如,在分子分型中 luminal A 型是一个大组病例,其疗效对于乳腺癌预后的贡献是至关重要的。2013 年 St. Gallen 专家共识推荐 luminal A 型乳腺癌在进行内分泌治疗时,如有组织学 3 级等情况应加用细胞毒性药,也就是说此时加用细胞毒性药的相对适应证之一是组织学 3 级。如果误将 3 级的病例分为 2 级,该病例就会得到不恰当不足够的治疗^[4]。

应该指出的是,2012 新版分类也前瞻性论述了分级的发展趋势,即分子病理学指标的加入和分子遗传学技术的应用,使分级更加完善和贴近于肿瘤本身的内在特性^[5-6]。

2 关于乳腺癌分子分型临床意义的进展

2012 新版分类不但包括了组织形态学分型的变化,也进一步描述了固有亚型。在不同肿瘤样本之间的基因分层聚类分析(例如内源性基因或固有基因)与在同一肿瘤重复样本之间的分析相比,更多地揭示了至少 5 种命名为 luminal A、luminal B、HER-2 过表达型、基底样以及正常乳腺样型的乳腺癌分子亚型的存在。虽然使用不同的内源性基因群和单样本预测因子可将乳腺癌分为

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.03.001

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院乳腺病理研究室
国家肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者:牛昀,Email:yunniu2000@126.com

几个固有亚型,但问题是也有资料显示,用不同的方法可能会把同一病例归为不同的固有亚型。仅仅基底样亚型不论使用何种分析方法仍可以被重现性地证实,因此可说,目前最为稳定地能够被划分开的是基底样和非基底样这两大固有亚型类别^[7]。2012 新版分类中提到微阵列检测 PAM50 的出现和应用使乳腺癌分型缺乏标准化和缺乏再现性的状况得到部分改善^[8]。qRT-PCR 技术可被用于石蜡包埋存档样本,检测成套 50 个基因的表达水平,将浸润性乳腺癌分类为 luminal A、luminal B、HER-2 过表达、基底样亚型,并进而分析预后。在一些前瞻性临床试验的分析中,基于这 50 个基因的分析已经显示出可作为影响预后的 2 类证据,还要有进一步多个前瞻性随机对照临床试验和循证医学研究以得到确定性结论。同时,2012 新版分类也重申,这种通过 PAM50 检测所做的乳腺癌分类和基于免疫组织化学分析 ER、PR、HER-2 的分类可能不完全相同。当结果相矛盾时,目前尚应按照免疫组织化学标记的表型分类去进行临床处理。

2013 年 St. Gallen 专家共识提到的 luminal A 型、luminal B 型(HER-2 阴性)、luminal B 型(HER-2 阳性)、HER-2 阳性(非 luminal 的)、三阴性(导管的),是一种结合了 Ki67 和 PR 表达情况并加上多基因表达芯片测定结果所进行的分型,更具有个体化临床治疗指导意义。另外,近年来 ER 阴性肿瘤亚型的进一步分子分型已经被提出^[9],其中包括了分子大汗腺肿瘤和紧密连接蛋白-低肿瘤等,这些新亚型的生物学特性引起了临床与

基础研究专家的兴趣,新亚型特点与临床治疗新靶点的研究正在进行。

3 关于导管内增生性病变的鉴别

目前乳腺临床病理学中鉴别诊断的难点之一仍是导管上皮普通型增生(usual ductal hyperplasia, UDH)、导管上皮不典型增生(atypic ductal hyperplasia, ADH)、低分级导管内癌(low grade-ductal carcinoma in situ, LG-DCIS)的区分,是病理医师几乎每天都面临的问题。在 2012 新版分类中尝试提供了量化诊断标准和易使用、可重复、少争议、有实用价值的鉴别指南。表 1 显示了 UDH、ADH、LG-DCIS 的鉴别标准,从中也可看到后两者异同点的比较。因为 ADH 和 LG-DCIS 的结构和细胞学特点以及表型几乎相同,往往仅能根据病变累及范围区分。国际上许多临床病理医师在实际中联合使用两个标准即完全累及 ≥ 2 个管腔或累及区域范围 >2 mm。WHO 新版分类工作组也认为,仅推荐其中某一个标准单独使用作为鉴别诊断的标准是不可行的,强调定量评价的阈值要结合实际病例的情况,以防把很小的或低分级的病变当作 DCIS 而过度诊断^[10]。

反映导管内增生性病变免疫表型的两类重要指标是高分子质量细胞角蛋白(常用 CK5/6, CK14, 34 β E12 等)和 ER、PR 表达水平^[11-12]。特别需要与临床沟通的是,临床医师要了解并由此可向有疑问的患者解释,并不是只有乳腺癌才检测 ER、PR,其表达情况可在辅助鉴别诊断中起重要作用(表 1),ER、PR 强且弥漫表达与异质性表

表 1 导管内增生性病变的形态学和免疫表型特征与鉴别标准^[1]

形态学和免疫表型特征		UDH	ADH	LG-DCIS
形态学评价的三要素				
结构特点	漩涡或流水样排列;伸展或弯曲的上皮桥;周边不规则或裂缝样开窗(或称边窗)	僵直的细胞小条索,球根状微乳头;圆形、凿除状管腔	结构特点同 ADH	
细胞学特点	多种细胞形态;分布不均匀,细胞或细胞核重叠;细胞界限不清	单一、一致细胞;细胞分布均匀;细胞界限清晰;残留有正常极性细胞	细胞学特点同 ADH;但无正常极性细胞残留	
累及范围	不一致,一个或多个末梢导管小叶单位	部分累及多个管腔;完全累及<2 个管腔/区域或范围≤2 mm	累及范围与 ADH 有量化的区别即完全累及≥2 个管腔/区域或范围>2 mm	
反映免疫表型的两个重要指标				
高分子质量 CK	高分子质量 CK 在细胞群中表达呈现异质性或镶嵌样排列图象;低分子质量和高分子质量 CK 在细胞群中可混合性表达	在细胞群中均匀一致地表达缺失	高分子质量 CK 表达情况同 ADH	
ER	异质性表达 ER	强且弥漫表达 ER	ER 表达情况同 ADH	

UDH:导管上皮普通型增生;ADH:导管上皮不典型增生;LG-DCIS:低分级导管内癌

达的意义往往是不同的。当病理报告为 ADH,但免疫组织化学显示 ER、PR 弥漫强阳性时,临床医师可有针对性地给予医嘱注意随诊。将来这应该成为早期癌变预防性干预的一个方向。

4 关于容易过度治疗的几种肿瘤

在病理医师提高警惕以防止过度诊断的同时,临床医师也要特别注意避免对一些类型的肿瘤过度治疗的问题。例如对导管内癌、微浸润性癌、包裹性乳头状癌、实性乳头状癌等,常因施行了过大的手术和加以术后化疗,可能造成不必要的治疗伤害和过度医疗花费。这种情况已引起一些质疑,尤其在国际会议和国际杂志上交流论文时,遇到很尴尬的局面。至少国际同行认为接受了这些不恰当治疗的病例,其疗效和随访数据与国际上同类病例资料已无可比性。

4.1 导管内癌

St. Gallen 专家共识主要是针对早期浸润性乳腺癌的临床治疗,NCCN 指南则包含了浸润性癌和原位癌临床处理原则。NCCN 指南 2013 年 1 版中对于导管内癌的主要治疗原则仍然是肿块切除,不进行腋窝淋巴结处理,给予全乳放射治疗(1 类);或全乳切除±前哨淋巴结活组织检查±乳房重建;或肿块切除,不进行腋窝淋巴结处理,不进行放射治疗(2B 类)^[13]。甚至在《J Natl Compr Canc Netw》上 2014 年刊登了文章“Renaming ductal carcinoma *in situ*: would removing ‘carcinoma’ reduce overtreatment?”^[14]而目前的实际情况是,一旦病理报告为导管内癌,多数病例就被施以改良根治性手术,未做前哨淋巴结活组织检查直接清扫了腋窝淋巴结。甚至对一些病例进行了术后化疗。这种治疗状况使得病理医师倍感压力,于是在遇到体积很小的导管内癌尤其是低分级导管内癌时往往保守地低诊为 ADH。

4.2 微浸润性癌

2012 新版分类中使用了美国肿瘤研究联合委员会(AJCC)乳腺癌分期和 NCCN 指南中对微浸润癌的判定标准(T1mi 肿瘤),即最大径不超过 1 mm 的浸润性癌灶^[15-16],可以是单病灶或多病灶(如是多灶,取最大灶的最大径)。由此微浸润性癌的定义已经很明确,病理与临床的用语能够统一起来。病理医师要注意 2012 新版分类强调的两方面问题:其一,微浸润性癌多可能在广泛的高分级 DCIS 中伴发,因此在高分级 DCIS 时要将标本全取材做详尽病理检查,尤其注意寻找导管周围有明显炎症背景的区域,以避免漏掉微浸润灶;

其二,对疑为微浸润的病例再次复习时,仅有不到 20% 的病例可被确认是微浸润性癌。由此说明,对不肯定的微浸润灶不要轻易给出病理诊断,而是要多做一些更为细致的工作;对于仍然模棱两可的微浸润灶,宁可保守,不要过度诊断。同时,临床医师也要注意,现有的资料显示在严格的标准下诊断的微浸润性癌与同样大小同级别的单纯 DCIS 预后差异无显著性,因此对于微浸润性癌需注意不要过度治疗。目前尚没有大组或多中心的数据明确微浸润性癌前哨淋巴结活组织检查的意义,但微浸润性癌确有少数病例出现腋窝淋巴结转移或微转移,此时加之免疫表型根据 NCCN 指南可选择给予辅助治疗。

4.3 包裹性乳头状癌

包裹性乳头状癌是乳头状癌的一种变异型,低、中分级肿瘤性上皮细胞被覆在纤维脉管轴心,周围被纤维性囊围绕^[17]。在大多数病例中乳头状肿瘤区和病变的周边没有肌上皮层。在 2012 新版分类中正式使用这一命名,其同义词包括囊内乳头状癌、被囊型乳头状癌、囊内乳头状癌非特殊型。但要注意的是,过去囊内乳头状癌的定义是乳头状癌位于大的囊性导管内,这种导管壁通常存有肌上皮细胞。而包裹性乳头状癌与之不同的是,在乳头状癌病变的周边一般是没有肌上皮层的,否则还应诊断为导管内乳头状癌。2012 新版分类强调仅仅当有明确肿瘤性上皮成分浸润超出包裹性乳头状癌的纤维性囊壁时,才能诊断为伴有浸润性癌/微浸润性癌。按照现有的报告来看,当包裹性乳头状癌周围组织缺乏相关的 DCIS 或邻近组织没有浸润性癌时,单用适当的局部治疗就可有很好的预后。这种乳头状癌的分期在国际上仍有争议,但是 WHO 工作组达成一致的意见是当邻近组织没有浸润性癌时,包裹性乳头状癌应按照原位癌来处理。治疗方法推荐包裹性乳头状癌组织连同周围乳腺组织完整切除,术后应进行广泛的取材病理检查,这些对于治疗和评估局部复发的危险是最基本的和必需的。

4.4 实性乳头状癌

实性乳头状癌是乳头状癌一种有特征性的亚型,由排列紧密的膨胀性扩张的细胞性结节组成^[18]。这一类型正式归类在 2012 新版分类乳头状病变项下。实性乳头状癌常发生在老年人,中位年龄为 70 岁,近 1/4 的病例伴有血性乳头溢液。从病理学上比较难明确区分实性乳头状癌是原位的还是浸润的,如果不能肯定有浸润时,2012 新版分类建议应该按原位癌分期。此时,最好是

按照导管原位癌的治疗原则处理。因为实性乳头状癌常可呈激素受体弥漫阳性但 HER-2 阴性,保留乳房/全乳切除±前哨淋巴结活组织检查+内分泌治疗是最为适合的。然而,如果出现地图样缕花样排列,伴有粗糙无规则的缺乏肌上皮细胞的边缘,分期会有争议,一些学者会认为是浸润性癌。还有另外一种情况,当一些浸润性癌和实性乳头状癌显而易见地共存时,应按照这些浸润性癌的特征归类和分期分级。实性乳头状癌以及伴发的浸润性癌常伴有黏液和或神经内分泌特征,具有辅助诊断意义和有助于治疗方案选择。

5 伴某种分化或某种特征的癌的诊断与临床治疗

中国病理医师使用 2012 新版分类后,临床医师就会看到病理报告中出现的一些“新”的肿瘤病理诊断名称,如伴有髓样特征的癌、伴有大汗腺分化的癌、具有神经内分泌特征的癌、具有印戒细胞分化的癌等。过去的病理分类分型主要注重于镜下组织学表现(即细胞形态和排列结构)的差异进行鉴别诊断,但现代病理学更多地加入了对治疗的反应、对预后的影响、生物学行为、分子表型和基因表达谱等元素来综合归类。当病理医师在对某个病例纠结于难以区分的几种病理类型、经过一番鉴别诊断才给出病理分类时,临床医师却根据指南和共识对这几种形态学上需要鉴别的乳腺癌给出了相同的治疗方案。或者临床医师根据分子分型免疫表型即可给予治疗,而不太在意某些病理类型的划分。例如将乳腺癌分为 ER 阳性和 ER 阴性两大类,分为 HER-2 过表达和非过表达两大类,或分为非三阴性和三阴性两大类,都可以对大多数病例有针对性地采取治疗。

在 2012 新版分类中伴有髓样特征的癌包括了典型髓样癌、不典型髓样癌、具有髓样特征的浸润性癌(非特殊型)^[19-20]。WHO 新版分类工作组认为这三种类型的鉴别诊断难以操作,重复性较差,而且免疫表型有交叉,因此推荐将这三种类型都归类为伴有髓样特征的癌。2013 St. Gallen 专家共识虽把髓样癌仍放在特殊组织学类型中,但去掉了“如果淋巴结阴性可以不需加辅助细胞毒性药物”的注释,即髓样癌与其他内分泌不敏感型的特殊型或非特殊型癌一样,要给予细胞毒性药物。这样使得病理分类的目的与临床共识相吻合,从这点而言更无必要刻意区分髓样癌或不典型髓样癌或具有髓样特征的非特殊型浸润性癌。

根据 2012 新版分类,当病理报告肿瘤具有某

种分化特性时,提示临床可针对性地给与治疗,更体现个体化的意义。例如具有神经内分泌特征的癌^[21],包括了神经内分泌肿瘤(分化好的和分化差的)、伴有神经内分泌分化的浸润性癌(非特殊型癌、黏液癌、实性乳头状癌),临床可根据分化程度参照肺、胃等其他脏器神经内分泌癌的处理方案选择辅助治疗。

6 关于治疗反应的评估

随着乳腺癌现代治疗模式的发展,越来越多的病例采取新辅助治疗,包括化疗、内分泌治疗、生物治疗和靶向治疗等。对疗效的病理组织学评价和生物学评价,是进一步个体化治疗和估测预后的重要指标。因此,病理医师会面临越来越多经过治疗后的标本。2012 新版分类中特意安排了一节来论述“治疗后的反应”,与临床密切联系的内容归纳起来主要有以下几个方面。

其一,为了评价治疗反应,病理医师需要寻找肿瘤和瘤床组织,但是除了那些缺乏反应或反应微小的病例外,典型的治疗后残余瘤往往变软,很难触及到。肉眼观察残余瘤和瘤床组织与正常组织相比可能只有细微的不同,但应在显微镜下观察到瘤床部位的纤维化橡胶样改变才能确定 pCR。因此,治疗前临床医师放置金属夹标志物可使寻找肿瘤更容易些。要注意,在较大的标本中如缺乏金属夹标志物将可能很难找到瘤床,不能草率定论为 pCR。其二,病理检查应记录和报告被证实的残余单个癌灶或多个癌灶的镜下大小、残余浸润性癌的范围、组织学级别、距切缘的距离等。这些对新辅助治疗后复发及长期生存情况是强有力的估测指标^[22-23]。其三,在淋巴结中的新辅助治疗反应比起在乳腺中的反应对预后更为重要^[24]。治疗前应尽可能采用粗针抽吸获取样本评价淋巴结情况。新辅助治疗后淋巴结中如见到纤维化区或成群的巨噬细胞,可解释为转移癌对新辅助治疗的反应。在治疗后淋巴结中的小转移灶及孤立肿瘤细胞代表着不完全的病理学应答,此时含有孤立肿瘤细胞的淋巴结应作为阳性报告。但如没有化疗前淋巴结受累的组织学证据,就不能明确区分是阴性淋巴结或淋巴结已达到 pCR。其四,正常组织治疗后也可有形态学改变。如正常导管小叶上皮显示出不典型性,出现增大的和偶然多形性的核,注意不要过度诊断为原位癌。对放射治疗引起的间质致密、细胞稀少、怪异间质细胞等,警示不要误诊为不典型性或复发性病变。

7 结语

上述几个方面充分反映了 WHO 2012 年新版乳腺肿瘤分类的新变化与临床治疗的关系越来越密切,临床医师与病理医师将有更多的共同语言,临床和病理学科将更好的接轨。乳腺病理及其新进展、新理念已成为临床对患者进行规范化个体化精准化治疗的重要依据,临床疗效的大量循证医学结果和现代分子生物技术的迅猛进展都将促使乳腺肿瘤病理分类和诊断的进一步发展。这些对改善乳腺肿瘤的治疗带来令人期待的光明前景。

【关键词】 乳腺肿瘤; 世界卫生组织; 分类法; 临床管理

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumors of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012:6.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics of tumors of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003:10-112.
- [3] Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12 (4):207.
- [4] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer; highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223.
- [5] Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, et al. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(3):591-599.
- [6] Abdel-Fatah TM, Powe DG, Ball G, et al. Proposal for a modified grading system based on mitotic index and Bcl2 provides objective determination of clinical outcome for patients with breast cancer [J]. J Pathol, 2010, 222(4):388-399.
- [7] Mackay A, Weigelt B, Grigoriadis A, et al. Microarray-based class discovery for molecular classification of breast cancer: analysis of interobserver agreement [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(8):662-673.
- [8] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1160-1167.
- [9] Choi J, Jung WH, Koo JS. Clinicopathologic features of molecular subtypes of triple negative breast cancer based on immunohistochemical markers [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(11):1481-1493.
- [10] Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology [J]. Mod Pathol, 2010, 23 Suppl 2:S1-7.
- [11] Omi Y, Yamamoto T, Okamoto T, et al. A useful immunohistochemical approach to evaluate intraductal proliferative lesions of the breast and to predict their prognosis [J]. Histol Histopathol, 2011, 26(1):79-86.
- [12] Costarelli L, Campagna D, Mauri M, et al. Intraductal proliferative lesions of the breast-terminology and biology matter: premalignant lesions or preinvasive cancer? [J]. Int J Surg Oncol, 2012, 2012:501904.
- [13] Kumar R, Sheard DA. NCCN guidelines version 1. 2013 breast cancer updates [EB/OL]. [2014-03-20]. <http://www.medscape.com/webeditor/uploadfile/201304/20130405224043470.pdf>.
- [14] Javid SH, Fang LC, Korde L, et al. Renaming ductal carcinoma in situ: would removing "carcinoma" reduce overtreatment? [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4):599-602.
- [15] Mori M, Tsugawa K, Yamauchi H, et al. Pathological assessment of microinvasive carcinoma of the breast [J]. Breast Cancer, 2013, 20(4):331-335.
- [16] Bianchi S, Vezzosi V. Microinvasive carcinoma of the breast [J]. Pathol Oncol Res, 2008, 14(2):105-111.
- [17] Rakha EA, Tun M, Junainah E, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: a study of invasion associated markers [J]. J Clin Pathol, 2012, 65(8):710-714.
- [18] Sareman J, Rosa M. Solid papillary carcinoma of the breast: a pathologically and clinically distinct breast tumor [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(10):1308-1311.
- [19] Rodríguez-Pinilla SM, Rodríguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study [J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(4):501-508.
- [20] Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P, et al. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma [J]. Int J Cancer, 2012, 130(1):96-104.
- [21] Tang F, Wei B, Tian Z, et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges [J]. Histopathology, 2011, 59(1):106-115.
- [22] von Minckwitz G. Pathologic complete response after neoadjuvant therapy of breast cancer: pitfalls and shortcomings [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3):779-780.
- [23] Guiu S, Arnould L, Bonnetain F, et al. Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year study [J]. Breast, 2013, 22(3):301-308.
- [24] Fontein DB, van de Water W, van Hezewijk M, et al. Response to: timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy-recommendations for clinical guidance [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(11):1299.

(收稿日期:2014-03-20)

(本文编辑:刘军兰)