

• 专家论坛 •

2018 年美国《国家综合癌症网络乳腺癌临床实践指南》解读

李俊杰 邵志敏

【摘要】 美国国家综合癌症网络(NCCN)于2018年3月20日发布了2018年第1版《NCCN乳腺癌临床实践指南》。该指南结合乳腺癌领域最新的研究进展、新的循证医学证据和理念,在前期版本的基础上制定出当前乳腺癌诊治的指南与规范,供临床医师参考。笔者对最新版本中重要的变更内容进行解读,并结合中国的临床实际探讨其在中国推行的实用性和可行性,主要包括美国癌症联合会第8版乳腺癌TNM分期、保留乳房手术治疗和评估原则、前哨淋巴结活组织检查新进展和系统性治疗新策略4个方面。

【关键词】 乳腺肿瘤; 诊断; 治疗学; 指南

【中图法分类号】 R 737.9

【文献标志码】 A

Interpretation of NCCN clinical practice guideline for breast cancer in 2018 Li Junjie, Shao Zhimin.

Department of Breast Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shao Zhimin, Email:zhimingshao@yahoo.com

【Abstract】 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) launched the NCCN Clinical Practice Guideline for Breast Cancer (version 1) on March 20, 2018. This guideline reviews the latest research progress and treatment concepts in the field of breast cancer. On the basis of the previous versions, they update the guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer, which can assist physicians in their clinical practices. This paper interpreted the important changes in the latest version, and discussed its practicability and feasibility in China based on clinical practice, including the TNM staging of breast cancer by American Joint Committee on Cancer (AJCC) (the eighth edition), the principles of breast conserving surgery and pathological evaluation, the recent progress of sentinel lymph node biopsy and new strategy for systematic treatment.

【Key words】 Breast neoplasms; Diagnosis; Therapeutics; Guideline

美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)于2018年3月20日,在线更新了乳腺癌临床实践指南至2018年第1版,全文增加至209页^[1]。NCCN是一个非营利全国联盟组织,每年都会结合肿瘤领域最新的研究进展、新的循证医学证据和理念,在前期版本的基础上制定出最新的肿瘤诊治指南与规范,供临床医师参考。乳腺癌领域发展迅速,新的研究理念和循证医学证据推陈出新,仅在2017年《NCCN乳腺癌临床实践指南》(简称NCCN指南)就更新了4个版本,当然,每次

更新部分是新研究数据的纳入,部分仅为文字的修改。这些新的治疗理念和研究策略值得临床医师认真学习,然而,基于中国当前临床实践的现状,新的理念如何推广、新的策略是否适用、新的治疗药物是否可以获得,也值得临床医师认真思考。鉴于此,笔者将对部分重点内容和研究热点进行解读,主要包括美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版乳腺癌TNM分期、保留乳房手术治疗和评估原则、前哨淋巴结活组织检查(简称活检)新进展和系统性治疗新策略4个方面。

一、AJCC第8版乳腺癌TNM分期的引入

对恶性肿瘤进行正确、合理的分期具有十分重要的意义,有助于详细记录病变范围和转移情况,准确估计病情及判断预后,并有助于制订有针对性的

治疗方案,客观评价疗效,便于不同的医疗中心交流信息及比较疗效,也促进癌症研究的深入开展。新版指南纳入了 AJCC 第 8 版乳腺癌 TNM 分期^[1]。AJCC 第 7 版乳腺癌 TNM 分期于 2010 年发表,或许传统病理学已经很难进一步改变或细化,因此长期没有更新,但随着多基因芯片技术的发展、预后信息进一步精准化,在传统的 TNM 分期中新版指南增加了预后分期评价。

值得注意的是,解剖学信息是分期系统的基础,而首次提出预后分期理念的意义在于不断完善与预后相关的肿瘤信息,并为制定临床治疗决策提供科学依据。所需要的分期信息包括组织学分级、HER-2、ER、PR 以及 Oncotype DX 等多基因检测复发风险评分。这就对病理科医师提出了更高的要求。目前的观点是,激素受体阳性、HER-2 阴性、腋窝淋巴结阴性,若 21 基因评分 < 11 分,或 Mammaprint 评分为低危,EndoPredict、微阵列预测分析(PAM50)、乳腺癌指数评分均为低危,无论原发肿瘤大小,预后均同 T_{1a-1b}N₀M₀ 期患者^[1]。

在临床实践中医师们还需注意,新版 NCCN 指南第 6 页中:小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)已被明确归为良性病变;如果完整切除肿瘤并确认为 LCIS,则推荐为“risk reduction”,即需要进行门诊随访,无需进一步手术治疗;如果经空芯针穿刺确认为经典型 LCIS,也无需进一步手术治疗,但是,如果提示为多型性 LCIS 则完整切除肿瘤即可。在该问题上,中国病理学专家认为仍需谨慎对待,特别是对非经典型 LCIS 需积极处理^[2]。

二、保留乳房手术的实施

(一) 保留乳房手术切缘的评估

开展保留乳房手术前,最为关键的是需要明确是否存在开展保留乳房手术的先决条件,特别是病理的评估能力和准确性,这也是成功实施保留乳房手术的保障。新版指南第 40 页详细列举了切缘阴性的定义,并罗列了参考的循证医学证据来源以及具体的病理评估方法。

1. 切缘阴性的定义

保留乳房手术的实施需同时保证切缘阴性以及外形美观。理论上而言,切除肿瘤及周边正常乳腺组织越多,越容易得到一个阴性的切缘,从而可以降低再次手术率和术后局部复发风险,但切除组织越多,越容易影响术后乳房外形的美观度。因此,理想的状态是在保证切缘阴性的前提下,尽可能降低正

常乳腺组织的切除率。这需要在手术中对切除标本各切缘进行定向标记,不仅有利于病理检查,而且在某一侧切缘阳性时,可以避免再次切除原手术残腔周围大量的正常组织。有关安全阴性切缘的定义在不断地发展和完善,肿瘤切缘的宽度系指肿瘤边界与切除组织表面的距离。有学者指出,在切缘阴性的患者中,切缘宽度的大小与局部复发率之间并无显著关联,因此,后续的临床研究不断尝试将安全切缘的宽度从 10 mm 降到 1 mm 甚至更小,并探讨其可行性和安全性;近期有研究者推荐采用墨汁染色评估切缘,并规定切缘无肿瘤(no ink on any cancer cells)即可确认为切缘阴性^[3]。只要保证切缘阴性即可,扩大切缘(>1 mm、>3 mm、>5 mm 等)均不会进一步降低同侧乳腺癌复发率^[3]。当然,也有新的研究提示,2 mm 以上的切缘有着更好的局部控制率,但对于 DCIS,目前认为 2 mm 是安全、可接受的阴性切缘^[4]。然而,绝大多数指南均将墨汁染色切缘无肿瘤定义为浸润性癌切缘阴性^[1-2],也提示临床医师在日常工作中切忌盲目扩大切缘。其既不能获得更好的疗效,又会影响术后美容效果。

2. 切缘的评估方法

常见的评估保留乳房切缘的病理学方法包括肿物边缘法和残腔边缘法。2017 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》推荐采用肿物边缘法,即采用不同颜色的墨汁对广泛切取的肿瘤标本的不同切面进行染色,随后进行石蜡固定,并对标本进行垂直切缘放射状取材,在病理组织中通过染色判断肿瘤和墨汁染色切缘的距离,对切缘作出准确定位,并正确测量肿瘤和切缘的距离^[2]。但目前在中国主要采用的保留乳房切缘病理诊断方法仍为残腔边缘法。通过不同切面方向上再次切去少量乳腺组织进行冰冻病理检查,可以在术中得知切缘情况,一旦切缘阳性即可进行再次手术予以评估。

(二) 保留乳房手术的指征

新版 NCCN 指南第 42 页仅列出了保留乳房手术的相对禁忌证和绝对禁忌证,这也意味着目前国际上保留乳房手术的指征越来越宽泛,然而,结合中国的实际情况,推荐保留乳房手术主要针对具有保留乳房意愿且无保留乳房禁忌证的患者,其适应证^[2]:肿瘤大小属于 T₁ 和 T₂ 分期;乳房有适当体积,肿瘤与乳房体积比例适当;术后能够保持良好的乳房外形的早期乳腺癌患者;对于多灶性乳腺癌(同一个象限的多个病灶,假定是来源于同一个肿

瘤),也可以进行保留乳房手术;Ⅲ期乳腺癌患者(炎性乳腺癌除外)经术前化疗或术前内分泌治疗降期后达到保留乳房手术标准时也可以慎重考虑。

保留乳房手术的绝对禁忌证:妊娠期间放射治疗(然而对于妊娠妇女,可以采取在妊娠期进行保留乳房手术,分娩后再行放射治疗);病变广泛或确认为多中心病灶,广泛或弥漫分布的恶性特征钙化灶,且难以达到切缘阴性或理想外形;肿瘤经局部广泛切除后切缘阳性,再次切除后仍不能保证病理切缘阴性者;患者拒绝行保留乳房手术;炎性乳腺癌。

保留乳房手术的相对禁忌证:活动性结缔组织病,尤其硬皮病和系统性红斑狼疮或胶原血管疾病者(对放射治疗耐受性差);同侧乳房既往接受过乳腺或胸壁放射治疗者(需获知放射治疗剂量及放射治疗野范围);肿瘤直径>5 cm 者;侵犯乳头(如乳头 Paget 病);影像学提示多中心病灶;已知乳腺癌遗传易感性强(如 BRCA1/2 突变)、保留乳房后同侧乳房复发风险增加的患者。

三、前哨淋巴结活检新进展

新版 NCCN 指南第 38 页,对腋窝淋巴结的处理标注了详细的流程。首先提出对于临床上腋窝淋巴结阴性的患者,前哨淋巴结活检是标准的手术处理规范,而对于临床查体和影像学检查可疑的腋窝淋巴结,可以通过超声引导下细针穿刺或空芯针活检进行评估,细胞学或病理组织学检查阴性患者仍可进入前哨淋巴结活检流程。

新版 NCCN 指南提出:前哨淋巴结阴性或微转移无需进一步腋窝处理;前哨淋巴结阳性且符合以下条件,如 $T_1 \sim T_2$ 、1~2 枚前哨淋巴结阳性、保留乳房手术、将接受全乳放射治疗、非新辅助治疗的患者,不必补充腋窝淋巴结清扫,否则将补充腋窝淋巴结清扫。这主要基于 3 项 3 期随机临床试验证据。其中,IBCSG 23-01 试验将 931 例临床上腋窝淋巴结阴性且前哨淋巴结活检提示微转移的患者,随机分为补充腋窝淋巴结清扫组或观察组,通过 5 年随访发现,2 组患者乳腺癌相关事件的发生率、局部复发率以及生存率差异均无统计学意义,但补充腋窝淋巴结清扫组患者手术并发症更多,提示对于前哨淋巴结微转移的患者无需进一步手术治疗^[5]。随后的 ACOSOG Z0011 和 AMAROS 试验,则在前哨淋巴结宏转移患者中探索未行腋窝淋巴结清扫者的预后。ACOSOG Z0011 试验将 891 例接受保留乳房联合放射治疗且前哨淋巴结 1~2 枚宏转移的患者随机分

为腋窝淋巴结清扫组或观察组,中位随访 6.3 年,发现 2 组患者复发事件和生存差异均无统计学意义^[6]。AMAROS 试验将 1 425 例 1 枚前哨淋巴结阳性患者随机分为腋窝淋巴结清扫组或腋窝放射治疗组,中位随访 6.1 年,发现 2 组患者腋窝复发率差异无统计学意义^[7]。

针对新辅助治疗中腋窝的评估,新版 NCCN 指南提出:如果新辅助治疗前腋窝淋巴结阴性,更推荐新辅助治疗后开展前哨淋巴结活检手术;如果腋窝淋巴结经病理确认阳性,新辅助治疗后必须再次评估腋窝淋巴结状态,如仍为阳性,行腋窝淋巴结清扫是必须的,如果转阴,只有高选择的患者(如腋窝淋巴结通过新辅助化疗转阴率高的患者亚群)才可以选择新辅助治疗后前哨淋巴结活检。研究发现,新辅助治疗前腋窝淋巴结阳性的患者有 30%~40% 在新辅助治疗后将转为阴性^[8-9]。如何准确找到原转移的淋巴结并评估其治疗后的状态,最大限度降低前哨淋巴结假阴性率成为目前研究的关键。SENTINA 研究发现,新辅助治疗前接受前哨淋巴结活检的 A 组和 B 组检出率均为 99.1%,而腋窝淋巴结阳性经过新辅助治疗后降期为阴性的患者,前哨淋巴结检出率为 80.1%,假阴性率为 14.2%,取出 1 枚和 2 枚前哨淋巴结的患者假阴性率分别为 24.3% 和 18.5%^[10]。SN FNAC 试验发现接受新辅助治疗后腋窝淋巴结转阴的患者,其前哨淋巴结检出率为 87.6%,假阴性率为 8.4%^[11]。ACOSOG Z1071 (Alliance) 试验入组了 689 例 $T_{0-4}N_{1-2}$ 且接受新辅助治疗后腋窝淋巴结转阴的患者,其中 639 例患者(92.7%)成功找到前哨淋巴结,检出率为 78.6%,单用核素检出率为 91.4%,双示踪检出率为 93.8%,并且,对于那些新辅助治疗前阳性淋巴结放置金属标志物且手术时取出超过 2 枚前哨淋巴结的患者,前哨淋巴结假阴性率可显著降低至 6.8%^[12]。基于这些研究,新版 NCCN 指南在脚注中明确指出新辅助治疗之后前哨淋巴结假阴性率>10%^[1]。因此,目前如果在新辅助治疗后腋窝淋巴结临床转阴的患者中开展前哨淋巴结活检,建议采用双示踪的方法,并且,在新辅助治疗前采用探针标记阳性淋巴结,从而提高检出率,降低假阴性率。而目前,当患者前哨淋巴结活检阳性(宏转移和/或微转移)时,腋窝淋巴结清扫手术还是不可避免。

四、系统性治疗新策略

(一) 新辅助治疗的意义和患者选择

有些医师认为,新辅助治疗只适合于需要降期

保留乳房或降期变为可手术的患者;有些医师则认为,所有需要辅助治疗的患者都可以进行新辅助治疗。事实上新版 NCCN 指南在相应的章节对新辅助治疗的意义给出了非常明确的阐述。新辅助治疗可以促使不可手术患者变为可手术,对于可手术患者也有潜在获益,包括增加保留乳房率、减少腋窝手术范围,并为患者提供观察系统治疗疗效的机会,从而基于疗效指导全身治疗策略,当然,其获益还包括留置足够时间供基因检测、重建选择、确认疗效预测指标、减少放射治疗等。对于那些初治不可手术或局部晚期的患者,新版 NCCN 指南定义的是分期为 $T_{0-3}N_2$ 、 T_3N_1 、 T_4N_{0-1} 、 N_3 的患者;而对于初诊可手术患者(包括 T_2N_{0-1} 和 T_3N_{0-1} 患者)、因肿块较大而不能直接保留乳房以及腋窝淋巴结阳性新辅助治疗后仍可降期的患者,也可以采用新辅助治疗。当然,对于广泛 DCIS 成分的患者,或者无法评估肿瘤大小的患者,则不推荐新辅助治疗。

(二) HER-2 阳性乳腺癌双靶向辅助治疗

对于 HER-2 阳性乳腺癌患者,1 年曲妥珠单抗治疗已成为标准治疗方案。根据新版 NCCN 指南,HER-2 阳性患者首推的治疗策略为 AC(多柔比星+环磷酰胺)序贯 PH(紫杉醇+曲妥珠单抗)方案,或不含蒽环类的 TCH(多西紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗)方案(在此基础上可增加帕妥珠单抗)。NCCTG N9831 试验 10 年的随访数据提示,与对照组 AC 序贯紫杉醇(P)方案比较,AC 序贯 PH 方案使乳腺癌患者的复发风险显著降低了 40%,死亡风险降低了 37%^[13]。BCIRG 006 研究发现,与不含曲妥珠单抗的方案相比,无论 AC-TH(蒽环类序贯紫杉类联合曲妥珠单抗)还是 TCH 都显著改善了患者的 DFS 和 OS,AC-TH 组与 TCH 组患者 10 年 DFS 分别为 74.6% 和 73.0%,OS 分别为 85.9% 和 83.3%^[14]。目前,中国乳腺癌患者辅助治疗阶段可以获得的抗 HER-2 靶向治疗药物仅为曲妥珠单抗,但对于新版 NCCN 指南中 HER-2 阳性乳腺癌患者可采用双靶向治疗的策略,临床医师应该熟知。

帕妥珠单抗是针对 HER-2 的重组单克隆抗体,可抑制 HER-2 与 HER-2 之间及其与其他 HER 家族受体之间的二聚化作用,尤其是抑制 HER-2/HER-3 异源二聚体的形成,抑制受体介导的信号转导通路。APHINITY 试验是一项前瞻性随机

双盲临床研究,入选了 4 800 例由中心实验室病理确诊为 HER-2 阳性的乳腺癌患者,接受标准的辅助化疗并随机接受 1 年曲妥珠单抗+安慰剂或接受 1 年曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗,主要研究终点是 2 个治疗组患者的无浸润性疾病生存期^[15]。最新公布的随访结果显示:研究组与对照组患者 4 年 DFS 分别为 92.3% 和 90.6% ($HR=0.81$, $P=0.045$);淋巴结阳性患者 DFS 从 86.6% 增高到 89.9%,激素受体阴性患者 DFS 绝对获益率为 2.3%,激素受体阳性患者绝对获益率为 1.4%^[15]。基于 APHINITY 试验的阳性结果,新版 NCCN 指南将帕妥珠单抗纳入 HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗的标准治疗方案中。

neratinib 是一种口服的、有效的、不可逆的酪氨酸激酶抑制剂,通过阻止 EGFR、HER-1、HER-2 和 HER-4 信号通路转导,达到抗肿瘤的目的。ExteNET 临床试验在 2 840 例接受过 1 年曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者中,比较了 1 年 neratinib 与安慰剂治疗早期乳腺癌患者的疗效,结果显示:neratinib 组与安慰剂组患者 5 年无浸润性疾病生存率分别为 90.2% 和 87.7% ($P=0.0083$);在激素受体阳性乳腺癌患者中,使用 neratinib 者 DFS 从 85.8% 提高到 91.2%;并且,40% 联合使用 neratinib 者发生了 3 级腹泻^[16]。新版 NCCN 指南指出,对于腋窝淋巴结阳性、激素受体阳性、HER-2 阳性的高危患者,可以在曲妥珠单抗治疗后给予 1 年的 neratinib,但在帕妥珠单抗治疗后使用 neratinib 是否获益或产生耐受仍未知。

APT 试验是一项 2 期前瞻性非随机单臂临床研究,共入组 406 例 HER-2 阳性、腋窝淋巴结阴性、肿瘤直径 <3 cm 的乳腺癌患者接受 PH 方案治疗,最新数据提示患者 7 年 DFS 为 93.3%,激素受体阳性患者 DFS 为 94.6%,受体阴性患者 DFS 为 90.7%^[17]。对于肿瘤较小的 HER-2 阳性早期乳腺癌,新版 NCCN 指南建议采用紫杉类联合曲妥珠单抗的治疗策略,并在注解中明确指出该方案可用于低危($T_1N_0M_0$)的 HER-2 阳性乳腺癌患者,特别是因为并发症不能耐受而改用其他标准方案时。

(三) 晚期乳腺癌内分泌解救治疗

晚期乳腺癌的治疗主要以缓解症状、提高生活质量和延长患者生存期为目的,而非治愈性。对于激素受体阳性/HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,应该优

先推荐内分泌解救治疗,除非潜在危及生命的内脏危象疾病需要化疗快速缓解或者存在内分泌治疗耐药的顾虑。由于联合细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6 抑制剂的内分泌解救治疗策略大获成功,新版 NCCN 指南在第 55 页明确指出,对于绝经后激素受体阳性、HER-2 阴性转移性乳腺癌患者,可以考虑将 CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)作为一线治疗选择。3 项前瞻性随机试验,即基于 palbociclib 的 Paloma-2 试验、基于 ribociclib 的 MONALEESA-2 试验以及基于 abemaciclib 的 MONARCH-3 试验,均提示 AI 联合 CDK4/6 抑制剂一线治疗绝经后激素受体阳性/HER-2 阴性晚期乳腺癌患者后,其无进展生存期可达 24 个月或更长,而对照组 AI 单药的疗效仅为 14 个月左右^[18-20]。FALCON 试验提示,对于未用过任何内分泌治疗的绝经后激素受体阳性/HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,500 mg 氟维司群单药一线治疗后患者的无进展生存也优于使用 AI 者,尤其在无内脏累及的患者可达 22 个月^[21]。因此,新版 NCCN 指南也将氟维司群单药治疗推荐为该类患者的解救治疗策略。

即便 CDK4/6 抑制剂目前在中国暂时不能获得,临床医师也应该及时掌握其适应证。原发性内分泌治疗耐药系指患者术后辅助内分泌治疗 2 年内出现复发、转移,或转移性乳腺癌一线内分泌治疗 6 个月内出现疾病进展;继发性内分泌治疗耐药系指患者术后辅助内分泌治疗 2 年后出现复发、转移,或在完成辅助内分泌治疗 12 个月内出现复发、转移,或一线内分泌治疗 ≥ 6 个月出现进展^[2]。只有确认为非内分泌治疗耐药的患者,内分泌解救治疗才能更好地发挥疗效。

五、结语

临床医师应该不断学习乳腺癌领域最新的研究进展、新的循证医学证据和理念,结合《NCCN 乳腺癌临床实践指南》,把这些新知识切实地运用到临床工作中。当然,在具体实施过程中,既要兼顾药物的可获得性和中国的国情,又要严格掌握各种治疗手段的适应证,这样才能真正造福中国的乳腺癌患者。

参 考 文 献

- [1] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. version 1. 2018 [EB/OL]. [2018-04-03]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [2] 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(2017 版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [3] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1507-1515.
- [4] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(12): 3801-3810.
- [5] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al International Breast Cancer Study Group trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(4): 297-305.
- [6] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(10): 918-926.
- [7] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1303-1310.
- [8] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(7): 2483-2493.
- [9] Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(22): 4165-4174.
- [10] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [11] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 258-264.
- [12] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance) [J]. Ann Surg, 2015, 261(3): 547-552.
- [13] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal

- growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(25):3366-3373.
- [14] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 365(14):1273-1283.
- [15] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(2):122-131.
- [16] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):1688-1700.
- [17] Tolane SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(2):134-141.
- [18] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(20):1925-1936.
- [19] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18):1738-1748.
- [20] Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32):3638-3646.
- [21] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10063):2997-3005.
- (收稿日期:2018-04-12)
(本文编辑:罗承丽)

李俊杰,邵志敏. 2018 年美国《国家综合癌症网络乳腺癌临床实践指南》解读[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3):129-134.

