



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.020
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):741-746.

· 文献综述 ·

三阴性乳腺癌治疗的新进展

夏林玉¹ 综述 徐卫云² 审校

(1. 西南医科大学 乳腺外科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省绵阳市中心医院 乳腺外科, 四川 绵阳 621000)

摘要

乳腺癌是目前世界上女性最常见的恶性肿瘤之一。三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌的一种特殊类型,其侵袭性高,临床预后较差,且目前还没有系统的治疗方案。笔者就TNBC治疗新的研究进展做一综述。

关键词

乳腺肿瘤 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R737.9

Treatment of triple-negative breast cancer: resent progress

XIA Linyu¹, XU Weiyun²

(1. Department of Breast Surgery, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, China; 2. Department of Breast Surgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract

Breast cancer is currently one of the most common malignant tumors in women worldwide. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a special type of breast cancer which is highly aggressive, and associated with poor prognosis and lack of systemic treatment options at present. Here, the authors address the latest progress in treatment of this condition.

Key words

Breast Neoplasms/ther; Review
CLC number: R737.9

乳腺癌是目前世界上女性最常见的恶性肿瘤之一^[1],据有关资料显示,预计2016年美国将新增246 660例乳腺癌患者,同时会有40 450例死于该病^[2]。作为乳腺癌的一种特殊类型,三阴性乳腺癌(TNBC)具有特殊的生物学行为,肿瘤恶性程度高,复发转移早。且由于TNBC在病理特性及临床特征上的特殊性,其对内分泌治疗及分子靶向治疗的敏感性差,从中获益小。化疗是其主要的治疗方法,但仅有20%的TNBC患者对化疗敏感^[3]。直至目前还未形成标准的治疗方案。高侵袭性及

缺乏有效系统的治疗导致TNBC患者的预后差,病死率高。为及早形成TNBC标准的治疗方案,改善TNBC患者预后,提高其生存率,关于TNBC治疗方面的研究从未间断,本文就TNBC治疗新的研究进展做一综述。

1 TNBC 的概述

TNBC被定义为缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达,以及缺乏人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)超表达或基因扩增的乳腺癌,占所有乳腺癌的10%~15%。2011年3月在St. Gallen召开

收稿日期: 2015-12-25; 修订日期: 2016-04-18。

作者简介: 夏林玉, 西南医科大学硕士研究生, 主要从事乳腺肿瘤的基础与临床治疗方面的研究。

通信作者: 徐卫云, Email: myxuweiyun@163.com

的国际乳腺癌会议将乳腺癌分为Luminal A型、Luminal B型、ErbB-2(+)型(HER-2过表达型)、基底样型4个亚型。其中基底样型与TNBC的分子表达相同,但事实上TNBC是基底样型的异构形式,只显示了部分与基底样型乳腺癌重叠的特性^[4-5]。两个定义之间的冲突率是20%~30%^[6]。TNBC多见于伴有BRCA1基因突变的年轻女性患者^[7],与其它类型的乳腺癌相比,具有肿瘤生长速度快,恶性程度高,病理组织学分级较差,复发早,易转移,预后差等特点^[8]。

2 TNBC 的治疗

2.1 手术治疗

同其它类型乳腺癌一样,手术治疗也是局部治疗TNBC最好的方法。手术方法同样包括保乳术(breast conserving therapy, BCT)和全乳房切除术两大类。TNBC在磁共振上常表现为局限性的病变,并且病变的边缘光滑清晰^[9],提高了切缘阴性的概率,这就为TNBC患者选择BCT提供了很好的可能性。对于TNBC患者采用BCT或者是全乳房切除术后的复发率的比较有大量的研究。有研究^[10]显示TNBC患者采用BCT及全乳房切除术后的5年局部复发率分别为26%、30%,5年无病生存率(disease free survival, DFS)及总体生存率(overall survival, OS)BCT组均明显高于全乳房切除术组。尽管TNBC具有侵袭性,对于接受BCT加上术后放疗的患者而言,与非TNBC亚型相比,TNBC亚型局部-区域性复发率无显著性增加^[11-12]。也许将来BCT会成为TNBC患者局部治疗的首选治疗方式。

2.2 化学治疗

2.2.1 蒽环类 TNBC患者的新辅助化疗对蒽环类药物敏感这一观点已被研究证实^[13-14]。Liedtke等^[13]通过回顾性分析得出使用5-FU+阿霉素/表阿霉素+环磷酰胺化疗方案进行新辅助化疗的TNBC组患者的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)为22%,非TNBC组患者的pCR为11%。两者3年DFS无明显差异。Carey等^[14]研究表明对TNBC患者而言,阿霉素或环磷酰胺治疗的临床缓解率很高,pCR也明显高于非TNBC患者,然而其DFS及OS仍然低于非TNBC患者。

以蒽环类为主的新辅助化疗方案对TNBC的疗效是被认可的,且其远期疗效优于术后辅助化疗^[15]。

2.2.2 紫杉醇类 有研究^[16]证明紫杉醇类化疗药物对受体阴性的患者更有效,并在转移性乳腺癌中有着至关重要的作用。Martin等^[17]研究显示,在4周期的5-FU+表阿霉素+环磷酰胺方案后序贯4周期的紫杉醇类化疗药物对比单纯的6周期5-FU+表阿霉素+环磷酰胺化疗方案,TNBC患者能从前者的化疗方案中最大的获益。早期或局部侵袭性的TNBC患者,以蒽环类和紫杉醇类为主的化疗方案是首选的,因为它的pCR高,有利于提高生存率^[18]。Liedtke等^[13]研究显示在TNBC患者中单用蒽环类药物化疗的pCR为20%,单用紫杉醇类药物化疗的pCR为12%,而蒽环类联合紫杉醇类药物化疗的pCR率为28%。Wu等^[19]研究证明TNBC患者联合使用紫杉醇与蒽环类药物化疗的pCR明显高于非TNBC患者。由此可见紫杉醇类化疗药物对于TNBC患者也是不可或缺的。

2.2.3 铂类 临床研究表明TNBC对铂类化疗药物更敏感。大量研究显示在以蒽环类及紫杉醇类药物为基础的化疗方案中加入铂类药物会使TNBC患者达到更高的pCR。2015 St. Gallen会议提出TNBC新辅助化疗的pCR高达50%~70%,加入卡铂增加了TNBC的pCR,但是否联合卡铂和白蛋白紫杉醇用于新辅助治疗仍需要结合多种因素,如TILS。在一项II期研究中得出TNBC患者在原治疗基础上加入每周1次的顺铂进行新辅助治疗能提高21%的pCR^[20]。Wu等^[21]做的一项系统性分析显示TNBC的pCR高于非TNBC患者,而能够提高病理缓解率的因素有化疗药物中包含铂类药物,大于6个化疗周期,至少4种化疗药物合用,总共大于16周的治疗时间及规律连续的治疗。Fan等^[22]通过对比得出了紫杉醇联合卡铂治疗TNBC患者的客观缓解率,无进展生存期及中位OS均明显优于紫杉醇联合卡培他滨,进一步确认了铂类在TNBC患者治疗中的重要地位。

2.3 内分泌治疗

ER α 、ER β 、G蛋白偶联受体(G protein coupled receptors, GPCR)是目前已知的3种雌激素受体的亚型,它们存在于正常人体组织及乳腺癌组织中。有报道提出当前的检测技术并不能检测到所有类型的雌激素受体,所以可能将雌激素

受体阳性的患者误认为是雌激素受体阴性,因而遗漏内分泌治疗。最近的指导方针规定激素受体阈值 $<1\%$ 的应使用内分泌治疗^[23], St. Gallen专家组也建议任何检测激素受体阳性的都应辅助内分泌治疗^[24]。事实上,几项研究已经报道ER β 表达阳性,而ER α 表达阴性的TNBC患者有相当大一部分。这也许就将为TNBC患者提供内分泌治疗的可能性。2015版晚期乳腺癌全身治疗的NCCN指南指出由于ER/PR检测存在假阴性可能,因此非内脏转移或无症状内脏转移瘤的乳腺癌转移患者即使激素受体阴性仍可考虑采用内分泌治疗,特别是临床特征提示激素受体阳性可能的患者(如长无病生存期、局限的复发灶、进展缓慢的病灶、高龄等)。这也为TNBC患者进行内分泌治疗提供了理论依据。

2.4 放疗

目前放疗是乳腺癌综合治疗的主要手段之一,能够有效的改善肿瘤的局部控制率,降低肿瘤复发转移率,提高OS。Wang等^[25]研究发现对TNBC患者加用术后放疗使5年无复发生存率从75%提高到了88%,并使5年OS从79%提高到了90%。Bayoumi等^[26]研究同样显示TNBC患者术后放疗能显著提高5年DFS及5年OS。但是Kyndi等^[27]对不同分子表型乳腺癌术后放疗的研究分析发现,TNBC患者术后联合放射治疗的局部复发率高于其他分子表型的乳腺癌,提示TNBC可能存在多种分子靶点导致对放射治疗存在阻抗。目前关于TNBC中存在的对放疗产生阻抗的分子靶点及信号通路正在研究中,它们将为提高TNBC患者放疗敏感性作出重要贡献。

2.5 靶向治疗

目前分子靶向治疗是一种被广泛认可及应用的治疗方式,TNBC可能具有某种特定的分子特征使其对分子靶向治疗敏感。

2.5.1 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂

PARP与肿瘤细胞DNA损伤修复有关。PARP抑制剂通过抑制肿瘤细胞DNA损伤修复、促进肿瘤细胞发生凋亡,从而可增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效。除了可提高化疗药的疗效外,PARP抑制剂作为单药对BRCA突变的患者也有效。而BRCA突变也被证实多见于TNBC患者^[28]。BRCA突变的患者基因重组功能已经缺失,

再通过PARP抑制剂抑制DNA的修复,则可以通过双重作用杀死肿瘤细胞,初步临床研究中已证实这一理论假设。PARP抑制剂不仅与BRCA1或BRCA2突变可产生协同作用,也可能与许多还未发现的基因突变也存在协同杀伤作用。2011年一项随机的II期临床试验对比了吉西他滨联合顺铂与吉西他滨联合顺铂联合Iniparib(一种PARP抑制剂)治疗TNBC患者的中位PFS及中位OS,发现Iniparib的加入使得中位PFS及中位OS明显延长^[29]。然而2014年的一项类似的随机III期临床试验却未得出肯定的结论^[30]。近期又开展了一项随机的II期临床试验,对比单用紫杉醇及紫杉醇联合Iniparib治疗TNBC患者的pCR,结果两者的pCR无明显统计学意义^[31]。因此对于Iniparib疗效的验证还需要进一步的研究。

2.5.2 生长因子受体

目前研究的与生长因子受体有关的抑制剂主要有3种类型:抗上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的单抗(西妥昔单抗等)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂(贝伐单抗等)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂。大约60%的TNBC表达EGFR,9%的TNBC有FGFR1扩增,4%的TNBC含有FGFR2基因扩增^[10]。VEGFR在TNBC中的表达明显高于非TNBC患者。Nogi等^[32]研究显示EGFR可作为DFS的预测因素,同样有研究^[33]表明VEGF在乳腺癌患者体内的表达水平可用于评估其预后,表达水平越高,预后越差。既往研究证明这3种生长因子受体抑制剂分别联合其它化疗药物能明显提高TNBC患者pCR及DFS、OS。但也有试验证明西妥昔单抗用于TNBC患者的治疗并没有取得预想的结果,且腹泻,血小板减少等副作用明显^[34]。贝伐单抗用于TNBC患者一线治疗的疗效已经被两个随机试验证实^[35-36]。其在新辅助化疗中也扮演重要作用^[37],近年的一项II期临床研究^[38]证明在以多西紫杉醇+卡铂新辅助化疗为基础的TNBC患者中加入贝伐单抗,pCR明显高于不联合贝伐单抗治疗的pCR。另一篇Meta分析也得出类似结论:新辅助化疗联合贝伐单抗治疗TNBC的pCR率由常规新辅助化疗的38.1%提高到45.5%($P=0.003$)^[39]。

2.5.3 P13K-Akt-mTOR PI3K 是一种可使肌醇环第 3 位羟基磷酸化的磷脂酰肌醇激酶, Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 是 PI3K 的主要下游效应分子之一。激活的 Akt 从细胞膜转移到细胞质和细胞核, 通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白调节细胞的增殖、凋亡以及迁移等。研究证实 TNBC 患者中存在 PI3K-Akt 信号通路的异常, PI3K/Akt 相应上调, 意味着肿瘤细胞的生长、增殖、代谢和抗凋亡作用的异常增加。这些都提示 PI3K-Akt-mTOR 抑制剂可用于治疗 TNBC 患者。研究已证明 P13K-Akt-mTOR 抑制剂与芳香化酶抑制剂或赫赛汀合用可以提高乳腺癌患者的疗效^[40]。期待关于 P13K-Akt-mTOR 抑制剂用于 TNBC 患者疗效的研究。

2.5.4 其他 研究^[41]发现, AR 既能促进乳腺癌细胞增殖, 也可以诱导乳腺癌细胞凋亡。在 TNBC 中 21.2% 的患者检测出雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的表达^[42]。且 TNBC 患者 AR 的阳性表达与瘤体大小, 淋巴转移有关, 瘤体大者与有淋巴结转移者 AR 阳性率高, 提示 AR 表达阳性的 TNBC 较阴性者有更加恶性的生物学行为^[43]。类似的, Choi 等^[44]研究显示 AR 的表达预示着乳腺癌患者的 OS 和 DFS 低下。由此推测抑制 AR 的表达有可能成为 TNBC 患者潜在的治疗方法。另外一系列研究^[45-47]也证明了 AR 可以预测 TNBC 患者的化疗敏感性及其预后。近期一项 Meta 分析表明 AR 可能成为 TNBC 患者靶向治疗的生物标记物^[48], 然而目前还没有相关的大型临床试验验证 AR 抑制剂能有效治疗 TNBC。

3 展 望

TNBC 的治疗管理是一项巨大的挑战, 因其具有特殊的生物学特征, 内分泌治疗的不确定性及靶向治疗的不应答性使得细胞毒性药物仍然是它的主要治疗方法, 与其它类型的乳腺癌相比, TNBC 仍缺乏系统有效的治疗方法, 但是有关它的研究从来就没有停止过, 在不断的探索及研究中最终能获得对 TNBC 最标准、有效的治疗方法。

参考文献

- Beiki O, Hall P, Ekblom A, et al. Breast cancer incidence and case fatality among 4.7 million women in relation to social and ethnic background: a population-based cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1):R5.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21):2852-2858.
- Ghasemi R, Grassadonia A, Tinari N, et al. Tumor-derived microvesicles: the metastasomes[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(1):75-82.
- Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade[J]. *J Pathol*, 2010, 220(2):263-280.
- Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2011, 5(1):5-23.
- Navrátil J, Fabian P, Palácová M, et al. Triple negative breast cancer[J]. *Klin Onkol*, 2015, 28(6):405-415.
- Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(2):123-133.
- Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings[J]. *Radiology*, 2009, 250(3):638-647.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418):61-70.
- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1684-1691.
- Pan XB, Qu S, Jiang YM, et al. Triple Negative Breast Cancer versus Non-Triple Negative Breast Cancer Treated with Breast Conservation Surgery Followed by Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Breast Care (Basel)*, 2015, 10(6):413-416.
- 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.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8):2329-2334.
- 管小青, 顾书成, 郑向欣, 等. 三阴性乳腺癌的新辅助化疗: 附 31 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1527-1532.
- Guan XQ, Gu SC, Zheng XX, et al. Neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer: a report of 31 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(11):1527-1532.
- Ghersli D, Willson ML, Chan MM, et al. Taxane-containing

- regimens for metastatic breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6:CD003366. doi: 10.1002/14651858.CD003366.pub3.
- [17] Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1):149-157.
- [18] Dawood S, Broglio K, Kau SW, et al. Triple receptor-negative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):220-226.
- [19] Wu J, Li S, Jia W, et al. Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(10):1505-1510.
- [20] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):747-756.
- [21] Wu K, Yang Q, Liu Y, et al. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:95. doi: 10.1186/1477-7819-12-95.
- [22] Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1219-1225.
- [23] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2784-2795.
- [24] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8):1319-1329.
- [25] Wang J, Shi M, Ling R, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):200-204.
- [26] Bayoumi Y, AbdelSamie A, Abdelsaid A, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer: effect of type of surgery and adjuvant postoperative radiotherapy [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2014, 10(6):151-158.
- [27] Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1419-1426.
- [28] Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(11):2787-2795.
- [29] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple -negative breast cancer[J]. *N Eng J Med*, 2011, 364(3):205-214.
- [30] O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34):3840-3847.
- [31] Llombart-Cussac A, Bermejo B, Villanueva C, et al. SOLTI NeoPARP: a phase II randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel versus paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(2):351-357.
- [32] Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, et al. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(2):413-417.
- [33] Chanana P, Pandey AK, Yadav BS, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor and cancer antigen 15.3 in patients with triple negative breast cancer[J]. *JRP*, 2014, 13:60-67.
- [34] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2615-2623.
- [35] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3239-3247.
- [36] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1252-1260.
- [37] Andre F, Deluche E, Bonnefoi H. Bevacizumab: the phoenix of breast oncology?[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):600-601.
- [38] Kim HR, Jung KH, Im SA, et al. Multicentre phase II trial of bevacizumab combined with docetaxel-carboplatin for the neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer (KCSG BR-0905)[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6):1485-1490.
- [39] Chen XS, Yuan Y, Garfield DH, et al. Both carboplatin and bevacizumab improve pathological complete remission rate in neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108405. doi: 10.1371/journal.pone.0108405.
- [40] Pritchard KI. Endocrine therapy: is the first generation of targeted drugs the last?[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(2):144-152.
- [41] Lanzino M, Maris P, Sirianni R, et al. DAX-1, as an androgen-target gene, inhibits aromatase expression: a novel

- mechanism blocking estrogen-dependent breast cancer cell proliferation[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e724. doi: 10.1038/cddis.2013.235.
- [42] Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(2):477-487.
- [43] 陈学东, 钱立元, 易剪梅, 等. 三阴乳腺癌雄激素受体表达与瘤体大小、淋巴转移的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5): 695-697.
Chen XD, Qian LY, Yi JM, et al. The relationship between the expression of androgen receptor and the tumors size, lymphatic metastasis in triple negative breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):695-697.
- [44] Choi JE, Kang SH, Lee SJ, et al. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1):82-89.
- [45] Elebro K, Borgquist S, Simonsson M, et al. Combined androgen and estrogen receptor status in breast cancer: treatment prediction and prognosis in a population-based prospective cohort[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16):3640-3650.
- [46] Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(4):406.
- [47] Witzel I, Graeser M, Karn T, et al. Androgen receptor expression is a predictive marker in chemotherapy-treated patients with endocrine receptor-positive primary breast cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(5):809-816.
- [48] Zhang L, Fang C, Xu X, et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:357485. doi: 10.1155/2015/357485.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 夏林玉, 徐卫云. 三阴性乳腺癌治疗的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):741-746. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.020

Cite this article as: Xia LY, Xu WY. Treatment of triple-negative breast cancer: recent progress[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(5):741-746. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.020

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接收到稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部