

• 综述 •

## 精准医学时代乳腺癌外科治疗的热点问题\*

李建辉<sup>△</sup>, 蔺光帅

710068 西安, 陕西省人民医院 肿瘤外科(李建辉、蔺光帅); 716000 陕西 延安, 延安大学 医学院(蔺光帅)

**[摘要]** 肿瘤的精准医学是通过综合应用组学分析、分子检测、分子影像、分子病理、以及大数据分析等技术手段, 实现手术、放疗、化疗及生物治疗的微创、精准、合理利用。微创精准外科理念, 不仅是将原来的大切口变成小切口, 更要求结合肿瘤基因的分型、大数据分析等技术手段, 开展精确的诊断分期、精细的手术方案设计、微创而精湛的手术技术研究和精细的术后管理, 这也是区别于传统仅围绕手术技术创新的理念创新。本文就乳腺癌外科治疗的最新进展来探讨微创、精准医学理念指导下乳腺癌的外科治疗策略的变化。

**[关键词]** 微创; 精准; 乳腺肿瘤; 外科治疗

**[中图分类号]** R737.9; R730.56 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2021.03.012

**引文格式:** Li JH, Lin GS. Hot issues of breast cancer surgical treatment in the era of precision medicine[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(3): 257-261. [李建辉, 蔺光帅. 精准医学时代乳腺癌外科治疗的热点问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(3): 257-261.]

## Hot Issues of Breast Cancer Surgical Treatment in the Era of Precision Medicine

Li Jianhui, Lin Guangshuai

Department of Surgical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China (Li Jianhui, Lin Guangshuai); Medical College, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China (Lin Guangshuai)

**Corresponding author:** Li Jianhui, E-mail: lijhmd@163.com

This study was supported by grants from Department of Science and Technology of Shaanxi Province (No. 2014KCT-24).

**[Abstract]** Precision medicine treats cancer by minimally invasive, accurate and reasonable use of surgery, radiotherapy, chemotherapy and biotherapy through comprehensive application of omics analysis, molecular detection, molecular imaging, molecular pathology, big data analysis and other technologies. High-precision minimally invasive surgery (HP-MIS) is an approach with accurate diagnostic staging and surgical design, research on minimally invasive surgical techniques, and sophisticated postoperative management with the help of technologies such as gene typing and big data analysis, rather than only changing the large incision into a small incision. It is also different from the tradition that only focuses on innovations in surgical technology. In this article, the latest progress in breast cancer surgical treatment is discussed to discuss the change in HP-MIS guided strategies for breast cancer.

**[Key words]** Minimal invasion; Precision; Breast neoplasms; Surgical treatment

针对不同类型的乳腺癌, 采用不同的治疗方案已被广泛接受多年。从 2011 年 St. Gallen 共识将乳

腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过表达型、基底细胞型 4 型后, 就进入了乳腺癌分子治疗时代<sup>[1]</sup>。应用 21 基因<sup>[2]</sup> 甚至 70 基因<sup>[3]</sup> 的检测可以预测乳腺癌复发风险及接受化疗的效益比, 从而辅助制定化疗方案, 改善患者的预后。精准化是手术发展的趋势之一, 未来手术一定

**[收稿日期]** 2020-05-22 **[修回日期]** 2020-09-04

**[基金项目]** \* 陕西省重点科技创新团队项目(编号:2014KCT-24)

**[通讯作者]** <sup>△</sup> 李建辉, E-mail: lijhmd@163.com

是结合肿瘤的基因分子分型和患者个体的特点而开展的微创精准治疗技术。精准医疗的迅速发展极大地影响了乳腺癌治疗的理念与实践,未来精准诊断技术的普及和手术技术的微创化都将会推进更多器官功能保存和整形技术的发展。因此,在多学科合作诊疗模式中如何精准设计实施乳腺癌外科治疗的策略对于提高乳腺癌治疗效果非常重要。

## 1 分子分型与肿瘤临床分期对乳腺癌手术时机的影响

不同分子亚型乳腺癌对药物的反应不同,预后也显著不同。对于新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)的病理缓解程度差异也较大,总体病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率为 23.1%, Luminal 型 pCR 率为 6.9%, 而 HER2 过表达型和三阴性的 pCR 率较高,分别为 41.5% 和 41.1%<sup>[4]</sup>。因此,乳腺癌手术时机不仅要结合肿瘤的临床分期,同时也与分子分型密切相关。与其他类型相比, Luminal A 型对 NAC 反应较差,故对这些患者可直接手术治疗,根据 21 基因<sup>[2]</sup>或 70 基因<sup>[3]</sup>的检测预测复发风险及接受化疗的效益比,必要时再行辅助化疗,术后以内分泌治疗为主,但对于肿瘤分期为 T<sub>3</sub>、腋窝淋巴结转移的患者可先行 NAC,再行手术<sup>[5]</sup>。

由于 Luminal 型乳腺癌对化疗不敏感,其 NAC 总体 pCR 率也相对较低,约 6%~12%,此外由于 HER2 基因扩增或细胞增殖活跃, Luminal B 型对化疗的敏感性明显高于 Luminal A 型<sup>[6]</sup>。有研究显示,紫杉类与蒽环类联合 NAC 后, Luminal A 型的 pCR 率为 10.3%, Luminal B 型的 pCR 率达到 25%<sup>[7]</sup>。与 Luminal A 型乳腺癌相比, Luminal B 型可通过 NAC 获得更好的疗效,因此可以先行 NAC,再行手术。

近年来,双靶治疗也逐渐应用于 HER2 过表达型乳腺癌患者中。NOAH 研究显示,单用化疗的 pCR 率为 22%,化疗联合靶向治疗的 pCR 率为 43%,化疗联合靶向可以使 pCR 率提高近 1 倍<sup>[8]</sup>。同时 CTNeoBC 分析显示, HER2 阳性患者有更高的 pCR 率,且与远期生存关系紧密<sup>[9]</sup>。我们推荐在这部分患者中进行 NAC,同时也便于对药物疗效做出快速评估,因此对于这部分患者,术前了解 HER2 状态且术前行化疗联合抗 HER2 治疗尤为重要。

在三阴性乳腺癌的 NAC 研究中发现, NAC 后 pCR 率高于其它亚型,未达到 pCR 的三阴性患者 5

年总生存(overall survival, OS)、无病生存(disease-free survival, DFS)均比非三阴性低,而达到 pCR 者的 OS 和 DFS 显著高于未达到 pCR 者,达到 pCR 的三阴性患者与非三阴性患者有相似的 OS 和 DFS<sup>[10]</sup>。说明三阴性乳腺癌对化疗更敏感,但总体预后明显较非三阴性差。考虑到三阴性患者术后危险度至少是中危且化疗是目前主要的治疗手段,所以即使肿瘤大小为 T<sub>2</sub> 也应考虑 NAC。

对于三阴性乳腺癌与 HER2 阳性乳腺癌若 NAC 获得 pCR,则预后更好<sup>[11]</sup>。但对于这类乳腺癌患者并不能一概而论。同时也应该结合肿瘤负荷,大多数专家认为肿瘤大于 2 cm 或淋巴结转移的患者可先行 NAC<sup>[12]</sup>。

总体来说,乳腺癌手术时机不仅要结合分子分型,同时与肿瘤的临床分期密切相关。对于复发风险低,化疗不敏感,肿瘤分期较早的患者,可先手术治疗,避免过度治疗。而对于危险度高,化疗敏感的患者, NAC 不但可以提高保乳率,而且可以提前找到 NAC 效果不好的患者,提早调整方案。

## 2 精准医学理念下乳房手术方式的抉择

作为女性特征器官,乳房在人们心目中具有不可或缺的地位。保乳手术保留了乳房外形,手术损伤、心理创伤小,更符合微创理念。Wrubel 等<sup>[13]</sup>对美国国家癌症数据库中 2004~2015 年 I~II 期的乳腺癌进行分析,显示保乳手术加放疗的 5 年总体生存率高于乳房切除术(92.9% vs 89.7%),该结论进一步促进了保乳手术的开展。随着对微创的追求和对切缘的精确评估研究,保乳手术安全切缘的问题,一直饱受争议。一项 Meta 研究对 2 862 例保乳手术患者的手术切缘进行分析,结果显示在切缘阴性的保乳手术患者中,增加切缘宽度并不能降低局部复发率,因此切缘无肿瘤累及作为保乳手术安全切缘的标准<sup>[14]</sup>。但在 2017 年圣安东尼奥乳腺癌会议中的另一项 Meta 分析纳入了更多的研究,分析了 5 530 例患者不同切缘状态下的局部复发率,显示切缘阳性患者的局部复发率为 10.3%,无肿瘤累及的局部复发率为 3.8%,但是其中阴性切缘边距在 0~2 mm 者的局部复发率达到 7.2%,阴性切缘边距在 2~5 mm 者的局部复发率达到 3.6%,随着阴性切缘距离的增加,局部复发率逐渐降低<sup>[15]</sup>。因此在临床实践应中应采用比最小无瘤切缘略宽 2~5 mm 的宽度作为安全手术切缘。阴性切缘判定标准的变化和整形技术的引入扩大了保乳的适应症,这

些进步都与微创的手术技术和精准的评价密不可分。目前我国早期乳腺癌总体保乳率约为 22%<sup>[16]</sup>,北京、上海等发达城市较高,但远低于欧美等发达国家<sup>[17]</sup>。在精准、微创医学时代背景下,未来我国乳腺癌患者的保乳率定会进一步提升。

随着 NAC 的展开和外科技术的发展,保乳适应症随之增加,但仍有部分患者并不适合保乳手术。为减少组织器官缺失所带来的心理创伤,有保存要求的患者如果不适宜进行保乳时可以施行乳房重建。研究显示保乳和再造患者的自身满意度相近,自体重建患者满意度高于假体植入,术后不放疗患者满意度高于放疗患者<sup>[18]</sup>。修秉虬等<sup>[19]</sup>研究显示在我国全乳切除术后总的乳房重建比例约为 10.7%,而乳房重建患者中选择植入重建的占 65.7%,自体重建的占 20.1%,自体联合假体重建的占 14.2%。而对于选择乳房重建的客观意愿调查显示:35.1%有乳房重建意愿,24.2%无明确态度,40.7%无乳房重建意愿<sup>[20]</sup>。近年来,随着患者需求的增加、手术技术的改进和一部分患者对于放疗的拒绝,乳房重建手术越来越多地被应用于乳腺癌患者。

### 3 精准医学理念下腋窝淋巴结处理的策略

ACOSOG Z0011 研究<sup>[21]</sup>和 EORTC AMAROS 研究<sup>[22]</sup>探讨了前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)宏转移时腋窝的处理方法。Z0011 研究<sup>[21]</sup>显示对于接受保乳手术+全乳放疗+全身治疗的 SLN1~2 枚阳性的 cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 患者,做与不做腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),其局部复发率、DFS 和 OS 差异无统计学意义;而 AMAROS 研究<sup>[22]</sup>提示 SLN 阳性患者接受 ALND 或术后放疗,两者的 5 年 DFS 和 OS 均无显著性差异,但前者的并发症更高。因此,2016 年美国临床肿瘤学会建议对于保乳手术后接受术后放疗的 cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 患者,若 SLN1~2 枚转移,可以不行 ALND<sup>[23]</sup>。但对于获取 SLN 少且转移的情况(如 SLN 提示 1/1、1/2),在满足 Z0011 的条件下是否可避免 ALND,国内还存在较大争议。增加 SLN 检出数目可以一定程度上增加 SLN 的检出率<sup>[24]</sup>。为了保证准确性,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)尽量取得 3 枚以上淋巴结,同时利用双示踪法,来降低假阴性率,提高检出率<sup>[25]</sup>。若出现 SLN(1/2)情况,可以根据其危险度选择合理的治疗方案,如果原发肿瘤较大、三阴性乳腺癌或 HER2 阳性、组织分级高、年龄

较小等,建议行 ALND,否则须行术后腋窝放疗。

NAC 可以使部分临床淋巴结阳性的乳腺癌患者转阴,而 HER2 阳性患者的转阴率更高<sup>[26-27]</sup>。因此,初始临床淋巴结阳性的患者 NAC 后 SLNB 阴性是否可以避免 ALND? 2019 年 St Gallen 共识<sup>[28]</sup>、中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 版)<sup>[29]</sup>均推荐 cN<sub>1</sub> 的患者,NAC 后 SLN 检出 ≥ 3 枚以上阴性腋窝淋巴结时,可避免 ALND。近年来对于腋窝转移淋巴结的评价方法不断出现<sup>[30]</sup>。SENTINA 研究<sup>[31]</sup>和 SN FNAC 研究<sup>[32]</sup>均显示 NAC 后再双示踪剂(蓝染料和核素)、阳性淋巴结标记的条件下进行 SLNB 可以降低假阴性率,提高检出率。因此目前对于 NAC 后临床腋窝淋巴结转阴的患者,并非都可以行 SLNB 对腋窝淋巴结状态进行准确评估;对于 cN<sub>1</sub> 经 NAC 后转阴的患者,在 SLN 检出 ≥ 3 枚、双示踪剂(蓝染料和核素)、阳性淋巴结标记条件下进行 SLNB,可保证 NAC 后 SLNB 的准确性及安全性,而 cN<sub>2</sub> 经 NAC 后转阴的患者,SLNB 的准确性仍缺乏大样本的研究。

### 4 精准医学理念下复发转移性乳腺癌原发病灶手术切除的地位

复发转移性乳腺癌应以全身治疗为主,首诊 IV 期患者切除原发病灶是否能够获益尚有争论<sup>[33]</sup>。MF07-01 研究<sup>[34]</sup>。将首诊 IV 期 274 例乳腺癌患者随机分为 2 组,一组行原发病灶切除联合全身治疗,另一组仅接受全身治疗,中位随访 36 个月,两组结局差异无统计学意义,随访 40 个月后发现手术联合全身治疗组 OS 更好,亚组分析发现雌激素受体阳性、HER2 阴性、<55 岁以及单一骨转移患者手术联合全身治疗 OS 更好。同样, Lane 等<sup>[35]</sup>对 24 015 例 IV 期乳腺癌患者进行 Meta 分析显示,全身治疗前或后加外科手术与单纯全身治疗相比,总体生存率更高。Si 等<sup>[36]</sup>研究显示局部手术可以减少局部进展/症状复发的发生,而没有局部进展/症状复发的患者则具有更长的 OS(45 个月 vs 29 个月,  $P < 0.001$ )。此外,只有 1 种症状的患者 OS 优于有 2 种或 3 种症状的患者,认为通过局部手术可以减少局部症状的发生,提高患者的生活质量。然而, King 等<sup>[37]</sup>进行的 TBCRC 013 研究评价了原发病灶切除对首诊 IV 期乳腺癌患者生存的影响,结果显示手术对患者的 OS 并无影响。除上述外,另有一些前瞻性临床研究如 ECOG E2108 研究<sup>[38]</sup>、JCOG1017 研究<sup>[39]</sup>等正在进行中。尽管目前仍缺乏高质量的证据支持原发病灶

切除能改善患者的生存,但不能因此弱化外科治疗的作用。原发病灶切除的目的不应仅限于生存时间的延长,还应涉及到生存质量等指标。应当选择出能够从原发灶切除治疗中获益的人群,如单发骨转移、雌激素受体阳性的患者;此外原发肿瘤出现相应的症状时,如出血、溃烂、疼痛等情况,为改善患者的生活质量也推荐局部治疗。因此要明确原发病灶切除与患者生存获益的关系尚需进一步的前瞻性随机研究支持。但精准医学时代,如何精确地选择原发灶切除后获益的患者,应结合分子分型、肿瘤自身的特点及患者的情况等来决定。

## 5 小结

精准医学时代的到来,带来了乳腺癌诊治理念和实践的改变。乳腺癌治疗过程应以微创、精准、个体化为原则,术前,强调分子分型的确定和复发风险的评估,并依据分子分型及复发风险制定相应的全程化管理方案;术中,应积极运用以最大功能保护正常组织器官为目的的微创精准医学理念。需要强调的是在诊疗工作中,要时刻意识到所诊治的对象不是疾病本身,而是患者。对患者而言,他不仅是一个生物体,更是一个“社会人”,因此制定规范的诊疗方案必须贯彻个体化的原则,在制定过程中要时刻考虑如何让患者获得最适合的治疗和最大程度的收益,而不能仅仅只是运用最好的治疗技术,所以,在微创精准诊治过程中,还要把握“全程管理”的理念。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

### [参考文献]

[1] 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.

- [2] Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, *et al.* Prognostic impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay among young women with node-negative and node-positive ER-positive/HER2-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 725-733.
- [3] Cardoso F, VanT VL, Bogaerts J, *et al.* 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 717-729.
- [4] 刘伟,李健斌,王涛,等. 乳腺癌分子亚型与新辅助化疗疗效及预后的相关性分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(36): 2898-2902.
- [5] 邵志敏,江泽飞,李俊杰,等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(5): 390-400.
- [6] 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 [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2084-2090.
- [7] 周波,谢菲,杨德启. 乳腺癌分子亚型预测新辅助化疗疗效的研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(4): 199-202, 206.
- [8] 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.
- [9] Cortazar P, Zhang L, Untch M, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [10] 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.
- [11] Broglio KR, Quintana M, Foster M, *et al.* Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: A meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6): 751-760.
- [12] 李健斌,江泽飞. 2019年CSCO BC指南更新要点解读 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2019, 11(3): 155-160.
- [13] Wrubel E, Natwick R, Wright GP. Breast-conserving therapy is associated with improved survival compared with mastectomy for early-stage breast cancer: A propensity score matched comparison using the National Cancer Database [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 914-919.
- [14] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, *et al.* The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 717-730.
- [15] Chirag Shah VV, Sayles H, Rechi A, *et al.* Abstract GS5-01: Appropriate margins for breast conserving surgery in patients with early stage breast cancer: A meta-analysis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4 Suppl): GS5-01.

- [16] Yang B, Ren G, Song E, *et al.* Current status and factors influencing surgical options for breast cancer in China: A nationwide cross-sectional survey of 110 hospitals [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (10) : e1473-e1480.
- [17] 邵志敏. 乳腺癌保乳手术的进展与评述 [J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45 (5) : 269-273.
- [18] Jagsi R, Li Y, Morrow M, *et al.* Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction: Results of a survey of breast cancer survivors [J]. *Ann Surg*, 2015, 261 (6) : 1198-1206.
- [19] 修秉虬, 郭璐, 杨彝龙, 等. 中国乳腺癌术后乳房重建手术横断面调查研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41 (7) : 546-551.
- [20] 王晖, 胡学庆, 郭松雪, 等. 中国女性乳腺癌患者乳房重建意愿的多中心调查 [J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34 (2) : 110-115.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (5) : 561-564.
- [24] Tee SR, Devane LA, Evoy D, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105 (12) : 1541-1552.
- [25] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, *et al.* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310 (14) : 1455-1461.
- [26] Mamtani A, Barrio AV, King TA, *et al.* How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (11) : 3467-3474.
- [27] Dominici LS, Negron GV, Buzdar AU, *et al.* Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116 (12) : 2884-2889.
- [28] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, *et al.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (10) : 1541-1557.
- [29] 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 (2019 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29 (8) : 609-680.
- [30] 张欣, 罗红兵, 张剑辉, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的 MRI 评价 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33 (3) : 269-274.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Neuman HB, Morrow M, Gonen M, *et al.* Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: Does surgery of the primary tumor matter? [J]. *Cancer*, 2010, 116 (5) : 1226-1233.
- [34] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, *et al.* Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: Protocol MF07-01 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (11) : 3141-3149.
- [35] Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, *et al.* Surgical resection of the primary tumor in women with De Novo Stage IV breast cancer: Contemporary practice patterns and survival analysis [J]. *Ann Surg*, 2019, 269 (3) : 537-544.
- [36] Si Y, Yuan P, Hu N, *et al.* Primary tumor surgery for patients with De Novo Stage IV breast cancer can decrease local symptoms and improve quality of life [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27 (4) : 1025-1033.
- [37] King TA, Lyman JP, Gonen M, *et al.* A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (15 suppl) : 1006.
- [38] Khan SA. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer [EB/OL]. [2013-11-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>.
- [39] Shien T, Nakamura K, Shibata T, *et al.* A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017 [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (10) : 970-973.