



· 论 著 ·

ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性早期浸润性 乳腺导管癌X线征象与Oncotype DX21基因检 测结果间的相关性分析

王 婷¹, 刘 壮¹, 龚 敬¹, 姜 琳², 沈茜刚¹, 顾雅佳¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: Oncotype DX21基因检测具有预后预测和辅助治疗决策的价值, 但通过有创手术获取的检测样本无法完全表征肿瘤的整体情况, 而乳腺X线摄影是一项无创、经济、操作简单的常规检查项目。若能找到影像标志物, 则可以实现以非侵入方式获取相关基因表达量方面的信息, 同样达到预测预后和复发风险概率的目的。探究雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺导管癌患者的X线影像特征与Oncotype DX21基因检测结果间的相关性。方法: 回顾性收集了282例于2017年9月—2019年6月在复旦大学附属肿瘤医院进行过乳腺X线检查以及Oncotype DX21基因检测的ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺导管癌患者资料。采用单因素和多因素有序logistic回归分析X线征象与Oncotype DX21基因检测复发风险评分 (recurrence score, RS) 分级的相关性, 采用单因素方差分析X线征象与RS分值的相关性。结果: 单因素和多因素有序logistic回归分析结果一致表明, 肿块边缘和钙化形态与RS分级显著相关 ($P < 0.05$)。进一步检验发现边缘模糊肿块的平均RS值为33.6, 与边缘清楚 (18.4)、毛刺 (24.9)、小分叶 (27.3)、遮蔽 (23.1) 间存在差异。不定形钙化和点状钙化的RS均值间差异有统计学意义。结论: 乳腺X线影像中的钙化形态和肿块边缘特征具有成为Oncotype DX21基因检测的影像标志物的潜力, 为临床医师对患者进行个体化治疗方案的决策提供强有力的帮助。

[关键词] 浸润性导管癌; Oncotype DX21基因检测; X线征象

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.005

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)06-0468-06

Correlation analysis between mammography features of early-stage invasive breast ductal carcinoma with positive ER, negative HER2, negative lymph node and Oncotype DX21 gene assay results WANG Ting¹, LIU Zhuang¹, GONG Jing¹, JIANG Lin², SHEN Xigang¹, GU Yajia¹ (1. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SHEN Xigang E-mail: shen_xg@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** The Oncotype DX21 gene assay holds great promise in prognostic prediction and adjuvant treatment decision-making, but the test samples obtained through invasive surgery can not completely represent the whole tumor. Mammography is a noninvasive, economical and simple routine examination. If imaging markers can be found, information about related gene expression quantity can be obtained in a noninvasive way, and the purpose of predicting prognosis and recurrence risk probability can also be achieved. This study explored the correlation between X-ray imaging characteristics and Oncotype DX21 gene assay results [recurrence score (RS) and RS grades] in patients with early-stage invasive ductal carcinoma who were ER-positive, HER2-negative and node-negative. **Methods:** Data of 282 patients with ER-positive, HER2-negative and node-

基金项目: 上海市科学技术委员会“扬帆计划”项目 (19YF1410100), 上海市抗癌协会青年医生“雏鹰”项目 (SACA-CY1B10)。
通信作者: 沈茜刚 E-mail: shen_xg@126.com

negative early-stage invasive ductal carcinoma who underwent mammography and Oncotype DX21 gene assay in Fudan University Shanghai Cancer Center from Sep. 2017 to Jun. 2019, were retrospectively collected. Univariate and multivariate ordered logistic regression was used to analyze the correlation between X-ray imaging features and RS grading. One-way analysis of variance was used to analyze the correlation between X-ray imaging features and RS scores. **Results:** Univariate and multivariate ordered logistic regression analysis consistently showed that mass margins and calcification morphology were significantly correlated with RS grading ($P < 0.05$). It was further found that the RS mean value of mass with indistinct margins was 33.6, which was significantly different from circumscribed (18.4), spiculated (24.9), microlobulated (27.3), and obscured margins (23.1). There were also significant differences in the RS mean value between amorphous calcification and punctate calcification. **Conclusion:** Calcification morphology and mass margins in mammograms have the potential to become imaging markers for Oncotype DX21 gene assay, providing a powerful tool for clinicians to make individualized treatment decisions.

[Key words] Invasive ductal carcinoma; Oncotype DX21 gene assay; X-ray imaging features

乳腺癌的发病率在中国乃至全球女性癌症发病率中是最高的^[1-2],且逐年增长,其主要治疗手段包括手术、化疗、内分泌治疗和靶向治疗。术后辅助化疗可以降低患者的局部和远处复发转移风险,但也伴随着骨髓抑制、神经毒性、免疫抑制等不良反应^[3],所以临床医师需要对患者是否能真正从化疗中获益进行慎重严谨的评判。传统的临床病理学特征是治疗决策的主要依据,但乳腺癌是高度异质性的肿瘤^[4-5],所以即使临床病理学特征相似,对于同样的治疗,效果也不尽相同。

为了更好地预测乳腺癌接受化疗的效益比及其复发风险概率,多种多基因检测方法^[6]由此产生。其中,应用最广的Oncotype DX21基因检测被美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、圣加仑国际乳腺癌会议(St. Gallen Breast Cancer Conference)、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等多家颇具影响力的权威机构推荐,可通过个体化的基因检测结果辅助医师制定治疗方案。尽管如此,由于检测所需的样本是通过有创手术获得的,因而无法“以偏概全”得到表征整体的肿瘤情况。

乳腺X线摄影是一项无创、经济、操作简单、对钙化敏感的常规检查项目。随着影像组学的兴起,许多研究人员聚焦于探索乳腺癌影像特征与Oncotype DX21基因检测结果之间的关系^[7-9]。已有研究的病例入组标准、参考的复发风险评分(recurrence score, RS)分界值、分析方法各异,研究成果不尽一致,所以还需要进一

步的验证,而国内在这方面的研究较少,有鉴于此,我们解析了雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺癌患者的X线影像特征与Oncotype DX21基因检测结果(RS分值和RS分级)之间的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入了2017年9月—2019年6月在复旦大学附属肿瘤医院进行过乳腺X线检查以及Oncotype DX21基因检测的ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺导管癌患者(单侧),剔除影像检查中无法包全病灶或Oncotype DX21基因检测中RNA质量欠佳的病例。并从电子病例系统中收集患者的临床和病理学资料,包括年龄、组织学分级、组织学类型等。

1.2 X线影像检查及分析

双侧乳腺进行头尾位和内外斜位X线摄片检查。所有影像的诊断均由两名经验丰富的放射科医师参照2013年第5版乳腺影像报告和数据库系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)标准来独立阅片完成。如果出现对病灶的影像征象判断不一致的情况,则再由上级医师共同商讨并作出最后的判定。诊断分析结果主要包括以下几部分内容:乳腺纤维腺体量的描述及分型,分为脂肪型(a型)、散在纤维腺体型(b型)、不均质致密型(c型)、极度致密型(d

型); 结合象限和钟表划分法进行病灶的定位, 并确认深度及其与乳头、皮肤、胸壁的距离; 影像学表现的描述, 分为无异常发现、肿块、钙化、结构扭曲、不对称和伴随征象(皮肤增厚、乳头凹陷、腋窝淋巴结肿大等), 其中肿块另需分析形状(圆形、卵圆形和不规则形)、边缘(清楚、遮蔽、小分叶、模糊和毛刺)和密度(高密度、等密度、低密度和含脂肪密度), 钙化也另需分析形态(点状、不定形、多形性、分枝状等)和分布(弥散分布、线样分布、集群样分布、段样分布和区域分布); BI-RADS分级的评定。

1.3 Oncotype DX21基因检测及评分

所有患者的乳腺肿瘤组织标本均由复旦大学附属肿瘤医院病理科采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)技术, 对16个乳腺癌相关基因(包括5个细胞增殖相关基因、2个细胞侵袭相关基因、4个雌激素相关基因、2个HER2相关基因、3个独立基因)和5个参考基因的表达水平进行检测。根据21个基因的检测值综合评分计算得出RS值(范围0~100), 按照得分高低分为低危组, 中危组和高危组。最新的2020年第4版NCCN乳腺癌临床实践指南^[10]对Oncotype DX21基因检测及其不同组别提示的临床意义作了详细的说明(表1)。

表1 2020年第4版NCCN乳腺癌临床实践指南中Oncotype DX21基因检测结果的临床意义

Tab. 1 Clinical significance of Oncotype DX21 gene assay results in 2020 version 4 NCCN practice guidelines for breast cancer

Groups	RS scores	Recommended therapy
Low-risk	(-∞, 26)	Adjuvant endocrine therapy
Middle-risk	[26, 31)	Adjuvant endocrine therapy or adjuvant chemotherapy followed by endocrine therapy
High-risk	[31, ∞)	Adjuvant chemotherapy followed by endocrine therapy

1.4 统计学处理

运用SPSS 23.0软件进行数据处理和分析, Oncotype DX21基因复发风险评分的分布情况采用Shapiro-Wilk检验($P>0.05$ 接受 H_0 假设)。X线征象与RS分级的相关性采用单因素和多因素

有序logistic回归分析, X线征象与RS分值的相关性采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理学资料和影像学特征

除去3例Oncotype DX21基因检测中RNA质量欠佳的病例后, 本研究共纳入了282例ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺癌患者, 年龄29~78岁, 中位年龄52岁, 平均年龄(53.9 ± 9.2)岁。绝大多数患者(73.0%)的组织学类型是单纯浸润性导管癌, 其余为浸润性导管癌伴其他改变(浸润性微乳头状癌、经典型小叶癌、黏液分泌等), 以浸润性导管癌伴导管原位癌居多(22.0%)。组织学分级为2级的患者占82.7%, 远多于1级(2.1%)和3级(15.2%)的患者。

通过乳腺X线影像可见, c型(68.4%)是最常见的乳腺腺体类型, 其次分别是b型(17.7%)、d型(12.1%)和a型(1.8%)。179例患者病灶在影像上表现为肿块, 多数是不规则形(82.1%)、边缘毛刺(55.9%)、高密度(77.7%)的肿块。而112例乳腺钙化中形态大多是点状(36.6%)、不定形(32.1%)和多形性(29.5%), 并且集群样分布(75.0%)位居榜首。其中, 65例征象为肿块伴钙化, 而非单纯肿块或钙化。另有13.1%的不对称和6.7%的结构扭曲影像表现。乳腺X线重要的影像学特征描述及统计学分析结果见表2。

2.2 RS分值与RS分级

入组患者的Oncotype DX21基因RS分值频数分布见图1, RS分值介于3.4至49.1之间, 中位数是26.6, 平均值为 27.0 ± 7.8 。Shapiro-Wilk检验结果表明282例Oncotype DX21基因检测复发风险评分数据服从正态分布($W=0.997, P>0.05$)。共分组得到132例低危组(46.8%, $RS<26$)、64例中危组(22.7%, $26 \leq RS<31$)和86例高危组(30.5%, $RS \geq 31$)。

2.3 X线征象与RS分级和RS分值的关系

经单因素有序logistic回归分析X线征象与RS

表2 乳腺X线影像学特征

Mammography features	n(%)
Mammographic breast density	
Category a (fatty)	5 (1.8)
Category b (scattered)	50 (17.7)
Category c (heterogeneous)	193 (68.4)
Category d (extremely dense)	34 (12.1)
Main finding	
Mass only	114 (40.4)
Mass with calcification	65 (23.0)
Calcification only	47 (16.7)
Asymmetry	37 (13.1)
Architectural distortion	19 (6.7)
Mass shapes	
Round	17 (9.5)
Oval	15 (8.4)
Irregular	147 (82.1)
Mass margins	
Circumscribed	5 (2.8)
Obscured	14 (7.8)
Microlobulated	8 (4.5)
Indistinct	52 (29.1)
Spiculated	100 (55.9)
Mass density	
High	139 (77.7)
Equal	39 (21.8)
Low	1 (0.6)
Calcification morphology	
Punctate	41 (36.6)
Amorphous	36 (32.1)
Pleomorphic	33 (29.5)
Others	2 (1.8)
Calcification distribution	
Diffuse	16 (14.3)
Linear	1 (0.9)
Grouped	84 (75.0)
Segmental	6 (5.4)
Regional	5 (4.5)

分级的相关性后发现，钙化形态和肿块边缘差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在包含肿块密度、肿块形态、肿块边缘、病理学类型、组织学分级的多因素有序logistic回归分析表明，肿块密度和肿块边缘与RS分级显著相关。另外，在包含钙化形态、钙化分布、病理学类型、组织学分级的多因素有序logistic回归分析表明，钙化形态和组织学

分级与RS分级显著相关。

综上，单因素和多因素分析结果一致表明，肿块边缘和钙化形态与RS分级具有显著相关性。然后，运用单因素方差分析 (analysis of variance, ANOVA) 对回归分析结果进行检验，组间一对一的比较能得出究竟哪个组别和哪个组别之间有差异。结果发现，边缘模糊肿块 (图2) 的平均RS值为33.6，与边缘清楚 (18.4)、毛刺 (24.9)、小分叶 (27.3)、遮蔽 (23.1) 间差异有统计学意义，组间两两的最小显著性差异法 (least significant difference, LSD) 多重比较结果见表3。而不定形钙化 (图3) 和点状钙化的RS均值间有差异，分析结果见表4。

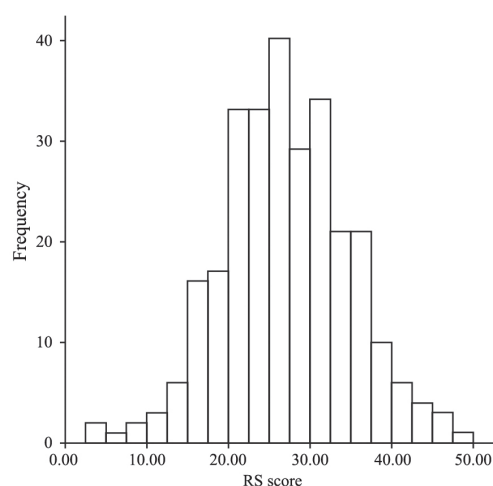


图1 Oncotype DX21基因检测RS分值频数分布图

Fig. 1 RS score frequency distribution diagram of Oncotype DX21 gene test

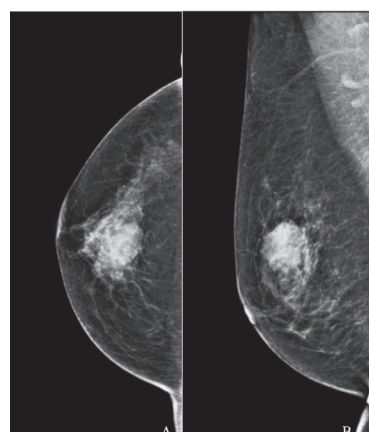


图2 乳腺X线摄影头尾位 (A) 和内外斜位 (B) 中边缘模糊的肿块

Fig. 2 Mass with indistinct margins on mammogram including the craniocaudal projection (A) and the mediolateral oblique projection (B)

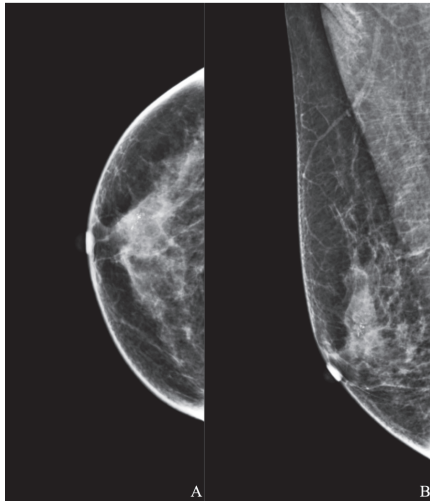


图3 乳腺X线摄影头尾位 (A) 和内外斜位 (B) 中的不定形钙化

Fig. 3 Amorphous calcification on mammogram including the craniocaudal projection (A) and the mediolateral oblique projection (B)

表3 肿块边缘的ANOVA多重比较结果

Tab. 3 ANOVA multiple comparisons of mass margins (dependent variable was RS score)

Mass margins (I)	Mass margins (J)	Mean difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI
Indistinct	Circumscribed	15.228*	3.308	0.000	8.699-21.756
	Spiculated	8.753*	1.208	0.000	6.369-11.136
	Microlobulated	6.283*	2.683	0.020	0.987-11.578
	Obscured	10.458*	2.127	0.000	6.259-14.656

*: The significance level of the mean difference was 0.05

表4 钙化形态的ANOVA多重比较结果

Tab. 4 ANOVA multiple comparisons of calcification morphology (dependent variable was RS score)

Calcification morphology (I)	Calcification morphology (J)	Mean difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI
Punctate	Amorphous	-5.070*	1.563	0.002	-8.169 to -1.971
	Pleomorphic	-3.130	1.601	0.053	-6.303 to 0.043
	Others	-6.815	4.957	0.172	-16.640 to 3.010

*: The significance level of the mean difference was 0.05

3 讨 论

目前, 研究人员从乳腺X线摄影、乳腺MRI、乳腺超声等不同影像学信息着手开展有关乳腺癌影像特征与Oncotype DX21基因检测结果间关系的研究。Woodard等^[11]的研究结果表明, 乳腺X线中的乳腺密度、钙化形态、肿块边缘以及MR成像中的肿块边缘和无强化肿块这些特征可作为乳腺癌复发风险的潜在影像学标志物。陈阳等^[12]对529例乳腺癌患者的乳腺X线影像特征和RS进行单因素方差分析和Spearman相关检验分析后发现, 区域分布钙化的RS平均值是39.9, 显著高于段样分布(24.4)和集群分布(31.8), 而边缘清楚的肿块平均RS为17.4低于其他所有肿块边缘(27.6)。Richard等^[13]基于乳腺MRI数据运用卷积神经网络预测Oncotype DX21基因检测复发风险分数, 最终网络对低危、中危、高危三个类别的预测准确率为81%, 特异度为90%, 灵敏度为60%, 感

兴趣区(region of interest, ROC)曲线下面积是0.92。

Oncotype DX21基因检测已被多项研究证实具有预后预测和辅助治疗决策的价值^[14-16]。如Paik等^[17]的研究表明高危组比低危组的10年远处转移率显著提高, 复发风险评分是ER阳性早期乳腺癌患者的独立预后因素。如Dieci等^[18]的研究共纳入250例患者, 在进行Oncotype DX21基因检测后, 需要接受内分泌和化疗的患者比例从48%降低至40% ($P < 0.0016$)。如Sparano等^[19]进行的前瞻性临床研究表明, Oncotype DX21基因检测在预测远处复发和化疗获益上提供了重要的信息, 而肿瘤大小和组织学分级可以进一步补充患者的预后信息。

本研究针对ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺癌患者, 深究其乳腺X线影像学定性特征与Oncotype DX21基因检测结果(RS分值和RS分级)之间的关系。首先, 单因素和多因素有序logistic回归分析结果都一致表

明, 钙化形态和肿块边缘与RS分级存在显著相关性。然后, 运用单因素方差分析的事后检验进一步发现, 边缘模糊肿块的RS均值与边缘清楚、毛刺、小分叶、遮蔽差异均有统计学意义。此外, 不定形钙化和点状钙化的RS均值间也存在差异。因此临床医师通过X线影像中对乳腺的定性描述同样可获知有关患者的预后预测等信息, 能更好地辅助治疗决策的制定, 推动个体化诊疗的发展。

本研究仍然存在一些不足。首先, 本文研究收集的样本量略小, 需要大样本量进一步的回顾性和前瞻性研究验证其临床价值。其次, 本研究只关注定性影像特征, 缺少挖掘定量影像特征在此研究中的价值。最后, 影像信息限于X线摄影, 欠缺考虑其他丰富的影像类型。

综上所述, 乳腺X线影像中的钙化形态和肿块边缘具有成为Oncotype DX21基因检测的影像生物标志物的潜力, 同样可以预测ER阳性、HER2阴性、淋巴结阴性的早期浸润性乳腺癌患者的预后和复发风险概率, 为临床医师对患者进行个体化治疗方案的决策提供强有力的帮助。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] PACHMAN D R, BARTON D L, WATSON J C, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(3): 377-387.
- [4] MOELANS C B, DEGROOT J S, PAN X, et al. Clonal intratumor heterogeneity of promoter hypermethylation in breast cancer by MS-MLPA [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(6): 869-874.
- [5] CAMPBELL L L, POLYAK K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(19): 2332-2338.
- [6] COBAIN E F, HAYES D F. Indications for prognostic gene expression profiling in early breast cancer [J]. *Curr Treat Option Oncol*, 2015, 16(5): 23.
- [7] SAHA A, HAROWICZ M R, WANG W, et al. A study of association of Oncotype DX recurrence score with DCE-MRI characteristics using multivariate machine learning models [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 799-807.
- [8] LI H, ZHU Y, BURNSIDE E S, et al. MR imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays [J]. *Radiology*, 2016, 281(2): 382-391.
- [9] DIALANI V, GAUR S, MEHTA T S, et al. Prediction of low versus high recurrence scores in estrogen receptor-positive, lymph node-negative invasive breast cancer on the basis of radiologic-pathologic features: comparison with oncotype DX test recurrence scores [J]. *Radiology*, 2016, 280(2): 370-378.
- [10] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. version 4.2020. [EB/OL]. [2020-07-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [11] WOODARD G A, RAY K M, JOE B N, et al. Qualitative radiogenomics: association between Oncotype DX test recurrence score and BI-RADS mammographic and breast MR imaging features [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 60-70.
- [12] 陈阳, 刘伟, 李瑞敏, 等. 乳腺X线摄影影像学特征与21基因检测复发风险评分的相关性影像基因组学研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(7): 505-511.
CHEN Y, LIU W, LI R M, et al. Radiogenomics: association between BI-RADS mammographic imaging features and the 21-gene recurrence score [J]. *China Oncol*, 2020, 30(7): 505-511.
- [13] RICHARD H, PETER C, SIMUKAYI M, et al. Convolutional neural network using a breast MRI tumor dataset can predict oncotype Dx recurrence score [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(2): 518-524.
- [14] PAIK S, SHAK S, TANG G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [15] SGROI D C, SESTAK I, CUZICK J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1067-1076.
- [16] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 111-121.
- [17] PAIK S, SHAK S, TANG G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [18] DIECI M V, GUARNERI V, GIARRATANO T, et al. First prospective multicenter Italian study on the impact of the 21-gene recurrence score in adjuvant clinical decisions for patients with ER positive/HER2 negative breast cancer [J]. *The oncologist*, 2018, 23(3): 297.
- [19] SPARANO J A, GRAY R J, RAVDIN P M, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2395-2405.

(收稿日期: 2020-11-30 修回日期: 2021-02-26)