



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.021
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4109.shtml

· 文献综述 ·

乳腺癌新辅助化疗进展

王义民 综述 郭宝良 审校

(哈尔滨医科大学第二附属医院 乳腺外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 新辅助化疗是乳腺癌全身治疗重要的部分,但在如何选择高效的化疗药物、制定个体化治疗方案、预测治疗效果仍需进一步研究。笔者将从新辅助化疗的意义和适应人群、病理完全缓解作为预后指标的标记物、药物和方案的选择、不同分子分型的新辅助化疗4个方面进行综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1561-1566]

关键词 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 综述文献
中图分类号: R737.9

Advances in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

WANG Yimin, GUO Baoliang

(Department of Breast Surgery, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Corresponding author: GUO Baoliang, Email: Baoliangguo@yahoo.com.cn

ABSTRACT Neoadjuvant chemotherapy is an important part of a systemic treatment of breast cancer, but problems of how to select sensitive drugs, develop individualized treatment plans and estimate the outcome, needs further research. In this paper, the authors address 4 perspectives: the significance of neoadjuvant chemotherapy and the patients suitable to receive it; the use of complete pathologic response as a prognostic marker; selection of drugs and treatment regimens and molecular classification-based neoadjuvant chemotherapy.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1561-1566]

KEYWORDS Breast Neoplasms; Neoadjuvant Chemotherapy; Review
CLC number: R737.9

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是指术前进行化疗, NAC与术后辅助化疗相比有很多优势,更有望改善患者的总生存,近年在乳腺癌治疗中的应用逐渐增多。同术前化疗一样, NAC根据肿瘤的临床和病理学特征选取不同的药物和方案。随着乳腺癌基因分型年代的到来,

NAC也进入了根据分子分型进行个体化治疗的时期。

1 NAC的意义和适应人群

与辅助化疗相比, NAC的优势明显,其意义在于以下4点:(1)术前化疗可使肿瘤缩小降期,使不可切除肿瘤变为可切除、使有保乳意愿不能保乳的患者能够保乳,获得理想的局部治疗效果。(2)获得病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的患者能够改善预后。(3)良好的体内个体化药敏试验,可根据疗效选择敏感的化疗方案,若有效继续应用,若无效可以改变或者中止

收稿日期: 2014-08-20; 修订日期: 2014-10-14。

作者简介: 王义民, 哈尔滨医科大学第二附属医院硕士研究生, 主要从事乳腺癌早期诊断与综合治疗方面的研究。

通信作者: 郭宝良, Email: Baoliangguo@yahoo.com.cn

所用治疗方案。(4) 杀灭全身潜在的微小转移病灶,降低肿瘤细胞的活力。以往 NAC 的适应人群主要是局部晚期和炎性乳癌的患者,近年来在早期乳腺癌的应用比例呈明显上升趋势,这可能与增加保乳和改善预后相关,因而美国国家癌症网络(NCCN)指南也推荐 IIA、IIB 和 IIIA 乳腺癌患者可选择 NAC。2012 年 SABCs 会议上 Loibl 教授的研究证实非常年轻的乳腺癌患者 NAC 后可能获得更好的 pCR,提示年轻乳腺癌治疗过程中 NAC 也可能是一个不错的选择。另外分子分型的出现给乳腺癌个体化治疗带来新的思路,尽管三阴乳腺癌(TNBC)和 HER-2 阳性乳腺癌预后较差,但通过 NAC 获得 pCR 的患者预后明显改善,因而对于这部分乳腺癌患者的治疗也要考虑给以 NAC。

2 pCR 作为预后指标及远期疗效的标记

pCR 的定义有 2 种:(1) 一般是指乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据,或仅存原位癌成份;(2) 严格意义上的 pCR 是指乳腺原发灶和转移的区域淋巴结均达到病理完全缓解。在很多新辅助试验中,达到 pCR 的患者获得更好的长期预后,这表明 pCR 是一个有力地预后指标^[1-2]。当乳腺及腋窝淋巴结无浸润性癌残留时,更加支持该点。残余导管内病变对预后的影响目前尚未完全明确。德国乳腺组织(GBG)进行的一项 Meta 分析显示 pCR 组较导管内癌(DCIS)残留组在无病生存期(DFS)上存在较明显的差异。此外,pCR 组表现出更好的总生存期(OS)趋势^[3]。该分析还证实,luminal A 型和 luminal B 型(ER 及 HER-2 阳性)患者中,pCR 与预后无相关性。而高度增殖性肿瘤患者,如 TNBC 及 HER-2 扩增型乳腺癌,pCR 能够准确判断预后^[3]。

NAC 试验中,多以 pCR 作为首要试验终点。但是个体患者 pCR 的预后价值应与 NAC 中 pCR 作为远期疗效标记的价值相区分。pCR 率的增高最好可以转化为 DFS 及 OS 的获益。这一点在 NOAH 试验中得以证实,试验结果显示曲妥珠单抗添加组获得较好的 pCR 率和 3 年无事件生存期(EFS)^[4]。与此相反,在 B-27 试验中,阿霉素联合环磷酰胺(AC)后添加紫杉醇(T),尽管提高了 pCR 率但 DFS 及 OS 并未改善^[2]。这两者之间关系不明确的原因可能是在低度增殖性肿瘤患者中难以达到 pCR 且 pCR 与预后关联不大。

目前关于 pCR 是否能作为一个可靠的试验终

点替代预后信息尚不明确。美国食品和药物管理局(FDA)发起一项包含 12 000 名患者在内的试验尝试回答这一问题,并将乳腺癌患者的 pCR 率作为加速审批规定的一个潜在终点指标。

3 药物和方案的选择

3.1 蒽环类及紫杉类药物的应用

NAC 药物和方案的选择以往可供参考的证据不多,大多数专家认为凡是辅助治疗可用的药物和方案新辅助治疗都可以采用,也可以尝试辅助治疗中没用使用过的方案或组合,但应考虑到系统治疗全部过程。从 20 世纪 70 年代的环磷酰胺,甲氨蝶呤联合氟尿嘧啶(CMF)方案到 80 年代的蒽环类和 90 年代的紫杉类药物,以及近年来化疗联合靶向治疗均可以在新辅助治疗中采用。早期的 NAC 临床试验中,pCR 率较低,约在 4%~24%。随后的临床试验中采用蒽环类联合紫杉类药物进行,pCR 率有了显著的提高。Aberdeen 试验中,162 例局部晚期乳腺癌或大块乳腺癌患者,接受 4 个疗程的环磷酰胺、长春新碱、阿霉素联合强的松龙(CVAP)化疗,对化疗有效的患者随机再接受 4 个 CVAP 化疗或者多西他赛治疗,无效的患者接受 4 个疗程的多西他赛作为“解救”治疗。试验结果显示紫杉类联合组较非联合组所有的临床终点都更好,包括总更高的临床有效率(94% vs. 66%, $P=0.001$), pCR (31% vs. 15%, $P=0.06$), 5 年 OS (93% vs. 78%, $P=0.04$), 5 年 DFS (90% vs. 72%, $P=0.04$) 和保乳率 (67% vs. 49%, $P<0.01$)^[5]。该研究首次证实术前化疗方案中加用多西他赛能增加 pCR 率,并且能够显著提高 5 年生存率。随后的 NSABP B-27 试验进一步对蒽环类联合多西他赛可否提高疗效进行探讨。B-27 是 1 项随机临床试验,入组 2 411 例患者随机分为 3 组,结果显示 AC 方案序贯多西他赛较单独 AC 方案的临床完全缓解(cCR)率 (63.6% vs. 40.1%)、客观缓解率(ORR) (90.7% vs. 85.5%) 均显著提高 ($P<0.001$), pCR 提高近 1 倍 (26.1% vs. 13.7%, $P<0.001$)。此外,联合组获得更好的无进展生存期(RFS) (5 年 RFS 率: 74% vs. 70%; $HR=0.85$, 95% $CI=0.71\sim 1.02$)^[1]。Cuppone 等^[6]的 Meta 分析研究结果证实在蒽环类药物治疗的基础上加入紫杉类药物保乳率及 pCR 率都较高。基于此,St Gallen 会议专家共识推荐,NAC 首选含紫杉类和蒽环类的化疗方案。《NCCN

临床实践指南》推荐的 NAC 方案包括蒽环联合紫杉方案。

3.2 剂量密集与剂量增强化疗

辅助化疗与 NAC 都希望通过缩短化疗周期间隔或增加剂量来增加化疗疗效。在 Gepar Duo 试验中, 阿霉素联合紫杉类剂量密集组的 pCR 率低于环磷酰胺与阿霉素序贯紫杉类组^[7]。同样 SWOG 0012 试验中, 阿霉素联合口服环磷酰胺剂量密集治疗, 结果在 pCR, DFS 及 OS 上并没有差异^[8]。

然而, 在 GBG 进行的 AGO-1 试验中, 序贯给予剂量增强与剂量密集的表柔比星及紫杉类药物较常规表柔比星联合紫杉类治疗的 pCR, DFS 及 OS 明显提高。试验患者术后均接受 3 个周期的 CMF 方案化疗^[9]。PREPARE 试验则尝试给予 CMF 术前化疗替代术后化疗以增强化疗疗效。事实上, 剂量增强与剂量密集组 pCR 率确有增高, 但并未转化为 DFS 及 OS 的获益。尽管统计学上不明显, 但是 TNBC 似乎在剂量增强组上获益更多^[10-11]。这一结论由 GBG 验证^[12]。

此外剂量增强与剂量密集方案与 3 或 4 级毒副作用的高发生率密切相关。尽管使用集落细胞刺激因子能够有效避免发热性嗜中性粒细胞减少症, 然而二次急性髓系白血病及骨髓发育异常综合征的发生与剂量增强方案的使用却密切相关, 同时集落刺激因子的使用也可能导致其发生^[13]。尽管累计发生率普遍较低 (0.27%~0.5%)^[13-14], 但长期作用有可能在 NAC 后对其生存造成不利影响。

考虑到在随机患者中剂量密集方案对疾病复发及总生存的影响有限, 故在非临床试验中都不推荐用以治疗。因此我们还需更多的研究确定最佳治疗方案, 从而识别出可以从剂量密集方案获益最多的患者群。

4 不同分子分型的 NAC

4.1 HER-2 阳性乳腺癌

首个研究曲妥珠单抗联合化疗的临床 III 期试验由于试验组的绝对优势而提早结束^[15]。NOAH 试验中, 曲妥珠单抗联合治疗组同样显示出明显增高的 pCR 率 (43% vs. 22%, $P=0.0007$) 及 3 年 EFS (71% vs. 56%, $P=0.013$)。在 TECHNO 试验中也获得类似的 pCR 率^[16]。GeparQuattro 试验 ($n=1\ 509$) 中, 445 名 HER-2 阳性患者接受曲妥珠单抗联合多西他赛或多西他赛联合希罗达治疗, 结果腺体及腋窝淋巴结 pCR 率较 HER-2 阴性患者

差异明显 (32% vs. 16%, $P<0.001$), 但两组保乳率没有差异^[17]。

随后的 NeoALLTO^[18]、CherLob^[19]、NSABP-B41^[20]、GeparQuinto^[21] 试验比较了拉帕替尼与曲妥珠单抗两者的治疗效果。除了 GeparQuinto 试验, 其他 3 组试验中两者间 pCR 率并没有差异, 而拉帕替尼却更易导致毒性, 主要表现为腹泻。GeparQuinto 试验中的 HER-2 阳性患者, 曲妥珠单抗较拉帕替尼表现出更高的 pCR 率 (30% vs. 23%, $P=0.04$)^[21]。在 Neo-ALLTO, CherLob 和 NSABP-B41 的 3 组试验中, 联合组治疗的疗效都优于单一组。曲妥珠单抗加拉帕替尼联合化疗的 pCR 率高达 50%, 并且未发生任何与之相关的心脏安全问题^[18-20]。

在对 HER-2 阳性乳腺癌患者的新辅助治疗中, 双重靶向治疗可能会成为新的治疗标准, 但目前没有有效的预后数据证实, 拉帕替尼的联合应用也不能支持这一点。ALLTO 试验显示: 在辅助治疗中, 联合应用曲妥珠单抗和拉帕替尼并不优于单用曲妥珠单抗 (4 年 DFS: 88% vs. 86%, $P=0.048$), 而 NeoALLTO 试验中尽管联合应用方案提高了 pCR 率, 但最终并未能显示是更优化的治疗方案, 这可能需要进一步观察和长期随访。

帕妥珠单抗作为单克隆抗体阻碍 HER-2 与表皮生长因子受体 (EGFR) 家族其他成员如 HER-1、HER-3、HER-4 的二聚化及同二聚。NeoSphere II 期试验中, 417 名 HER-2 阳性的乳腺癌患者随机分为 4 个治疗组接受 4 个周期治疗: A 组多西他赛加曲妥珠单抗; B 组多西他赛加曲妥珠单抗加帕妥珠单抗; C 组曲妥珠单抗加帕妥珠单抗不含任何化疗和 D 组多西他赛加帕妥珠单抗。试验以最高 pCR 率为试验终点, 最终 B 组 PCR 率为 46% 明显高于 A 组 (29%) 和 D 组 (24%)。其中 C 组 pCR 率为 17%^[22]。

另一项临床 II 期试验 (TRYPHAENA 试验), 帕妥珠单抗与曲妥珠单抗联合应用于 3 个试验组中。A 组联合氟尿嘧啶, 表阿霉素联合环磷酰胺 (FEC) 后序贯多西他赛; B 组联合多西他赛后序贯 FEC; C 组联合多西他赛和卡铂。尽管化疗方案不同, 但是 3 组的 pCR 率都高达 60%。此外, 在无化疗组中, 帕妥珠单抗表现出可观的安全性, 仅在中性粒细胞减少及药物过敏方面表现出 3~4 级毒副作用 (分别为 0.9%、1.9%)。在曲妥珠单抗联合治疗的新辅助治疗中, 与左心射血分数相关的相关毒副作用没有发生^[23]。

这些可观的 II 期试验数据在一些大型 III 期试

验中都得到验证,有关长期生存的数据仍需要时间验证。

4.2 TNBC 患者目前的治疗方式

以蒽环类及紫衫类联合为基础的化疗方案现已普遍应用于 TNBC 的新辅助治疗中^[24]。Huober 等^[25]研究报道称,509 名 TNBC 患者采用多西他赛、多柔比星联合环磷酰胺 (TAC) 或者长春瑞滨联合卡培他滨 (TAC-NX) 治疗后 pCR 率高达 39%。Di Leo 等^[26]研究 TNBC 患者 ($n=294$) DFS 的 1 篇报道指出,应用蒽环类药物治疗的获益要高于 CMF 方案。然而,最近一些报道对蒽环类药物在早期 TNBC 治疗中的作用存在质疑^[27]。

在 1 个小规模 ($n=204$) 展望性试验中, TNBC 及基底样乳腺癌 (basal-like breast cancer) 患者在蒽环类药物治疗下较其他类型乳腺癌表现出更差的疗效^[28-29]。与此相反,同一试验中, TNBC 及基底样乳腺癌在紫衫类药物治疗下较其他类型却表现出较好的疗效^[29]。考虑到蒽环类药物带来的心脏毒性,避免不必要蒽环类药物的使用是值得考虑的^[30]。目前大部分临床治疗中仍是联合应用两种药物,有关联合给药中两种药物的配量特点, von Minckwitz 等^[12]有所研究,这一研究结果支持通过肿瘤分型制定 NAC 方案以达到联合化疗疗效的最大化,研究结论认为,对于 TNBC 患者采用蒽环类及紫衫类联合治疗,高累积剂量相对于低累积剂量能够获得更高的 pCR 率^[12]。

在 TNBC 的治疗中,铂类的加入引起了人们新的兴趣。TNBC 的病理特征与其不良预后密切相关^[31],其组织病理学上与 BRCA-1 基因突变型乳腺癌有相似之处,而且 TNBC 与 BRCA-1 的基因突变密切相关 (90% 的基因突变肿瘤为 TNBC)^[32-33]。BRCA-1 基因突变导致细胞 DNA 修复机制出现缺陷,这一点使得肿瘤细胞对铂类药物敏感^[34]。应用铂类联合紫衫类治疗, TNBC 较非 TNBC 疗效更加显著,尽管差异不大,但大部分试验研究证实铂类联合紫衫类在 TNBC 上有更好的反应率。这一优势可能仅体现在 BRCA-1 基因突变的乳腺癌患者身上^[35-36]。

GeparSixto 试验,针对 600 名 TNBC 及 HER-2 阳性的可手术乳腺癌患者在以蒽环类及紫衫类联合化疗的基础上每周添加铂类新辅助治疗^[37],研究目的在于 TNBC 在紫衫类药物治疗的基础上添加铂类能否提高 pCR 率。CALBG 40603 试验也提出类似的问题,但化疗方案中未添加蒽环类药物。

4.3 ER (+), HER-2 (-) 乳腺癌

St.Gallen 专家小组最新定义的“高度内分泌敏感型”乳腺癌^[38],是指免疫组化检测 ER, PR 超过 50%, HER-2 无扩增,这一亚型乳腺癌通常低度增殖,并且不能从化疗中获益。许多专家认为,“高度内分泌型”乳腺癌患者腋窝淋巴结阴性则不推荐化疗^[39-40],并认为 Luminal-A 型乳腺癌患者仅接受内分泌治疗即可^[41-43]。这些建议的正确性尚待验证,然而限制化疗使用会导致乳腺癌病死率的上升。相对高度增殖性乳腺癌,低度增殖性乳腺癌在化疗中获益较少,同时对于受体高表达型乳腺癌, Ki-67 常低表达,对化疗治疗的反应差^[44-45],但以上观点并未被大型随机辅助试验所证实^[46]。因此,“高度内分泌敏感型”乳腺癌不需化疗并未经过大量患者试验分析证实。注重收集肿瘤性质相关信息,在足量患者的基础上,可靠地进行亚组分析,在决定是否辅助或者 NAC 上,应以患者预后参数,如多基因预后分析等为基础,而不是建立在对 ER (+), HER-2 (-) 乳腺癌某些亚型的化疗耐药假设上。

GeparTrio 试验研究效应指导 NAC (response-guided neoadjuvant chemotherapy)^[47-48],试验中亚组分析表明,对于激素受体阳性、HER-2 受体阴性的 1~2 级肿瘤患者, pCR 并没有评估预后的作用,而疗效指导治疗相对于传统 NAC 表现出很好的长期疗效^[49]。

5 总 结

NAC 的应用,为我们提供了初步判断肿瘤对化疗药物敏感性的体内模型,也为我们研究肿瘤的生物学特性提供了依据,不仅使我们加深了对疾病生理病理学的认识,同时也能够更好的评价不同治疗方案的利弊。随着相关知识的不断积累,可以预见 NAC 的使用将越来越广泛,也将逐渐走向真正意义上的个体化新辅助治疗。

参考文献

- [1] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785.
- [2] Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (2):CD005002.
- [3] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact

- of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):1796–1804.
- [4] 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.
- [5] Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 82(Suppl 1):S9.
- [6] Cuppone F, Bria E, Carlini P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials[J]. *Cancer*, 2008, 113(2):238–246.
- [7] Kaufmann M, Eiermann W, Schuette M, et al. Long-term results from the neoadjuvant GeparDuo trial: A randomized, multicenter, open phase III study comparing a dose-intensified 8-week schedule of doxorubicin hydrochloride and docetaxel (ADoc) with a sequential 24-week schedule of doxorubicin hydrochloride/cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-Doc) regimen as preoperative therapy (NACT) in patients (pts) with operable breast cancer (BC)[C]// ASCO Annual Meeting, 2010, 28(suppl 15):537.
- [8] Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(8):1014–1021.
- [9] Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):2938–2945.
- [10] Untch M, Fasching P A, Konecny G E, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel ± darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9):1988–1998.
- [11] Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosis[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9):1999–2006.
- [12] von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1):145–156.
- [13] Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7):1195–1204.
- [14] Karp JE, Blackford A, Visvanathan K, et al. Myelodysplastic syndrome and/or acute myelogenous leukemia (MDS and/or AML) after a breast cancer diagnosis: the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) experience[C]// Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium, 2012, (abstract):3–5.
- [15] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16):3676–3685.
- [16] Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25):3351–3357.
- [17] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2024–2031.
- [18] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9816):633–640.
- [19] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB Study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1989–1995.
- [20] Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(18 Suppl):S812.
- [21] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):135–144.
- [22] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):25–32.
- [23] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA)[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(Suppl 3):S5–6.
- [24] Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer[J]. *Breast*, 2010, 19(5):312–321.

- [25] Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1):133-140.
- [26] Di Leo A, Isola J, Piette F, et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107:24.
- [27] Sikov WM, Perou CM, Golsham M, et al. Randomized phase II trial of adding carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15s): (Abstr TPS110).
- [28] Martin M, Romero A, Lopez Garcia-Asenjo J. Molecular and genomic predictors of response to single-agent doxorubicin (ADR) versus single-agent docetaxel (DOC) in primary breast cancer (PBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(Suppl):502.
- [29] Martin M, Romero A, Cheang MC, et al. Genomic predictors of response to doxorubicin versus docetaxel in primary breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(1):127-136.
- [30] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
- [31] 钱宏美, 张亚男, 张勇, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(11):1196-1198.
- [32] Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(Suppl 2): S3.
- [33] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20):1938-1948.
- [34] Rottenberg S, Nygren AO, Pajic M, et al. Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29):12117-12122.
- [35] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):375-379.
- [36] Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15S):S502.
- [37] 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.
- [38] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7):1133-1144.
- [39] Thürlimann B, Price KN, Gelber RD, et al. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(1):137-144.
- [40] Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting[J]. *Breast*, 2009, 18(Suppl 3): S137-S140.
- [41] 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.
- [42] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(5):e1000279.
- [43] Rodenhuis S, Mandjes IA, Wesseling J, et al. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3):481-487.
- [44] Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. A nomogram based on the expression of Ki-67, steroid hormone receptors status and number of chemotherapy courses to predict pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(12):2216-2224.
- [45] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(3):406-412.
- [46] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472):1687-1717.
- [47] von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(8):552-562.
- [48] von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(8):542-551.
- [49] von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients-results of the GeparTrio trial (abstract)[C]//Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 2011.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王义民, 郭宝良. 乳腺癌新辅助化疗进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1561-1566. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.021

Cite this article as: WANG YM, GUO BL. Advances in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(11):1561-1566. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.021