

三阴性乳腺癌的新辅助化疗

尹一 张频

北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科 (北京 100021)

【摘要】 三阴性乳腺癌是一类侵袭性较强且具有明显异质性的乳腺癌亚型, 患者的总体预后较差。多项研究显示新辅助化疗后病理完全缓解的三阴性乳腺癌患者预后较好。目前已有多种化疗药物及靶向药物用于三阴性乳腺癌新辅助化疗的临床研究, 部分药物显示出较高的病理学完全缓解率和良好的应用前景。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全缓解

【中图分类号】 R737.9; R730.53

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.008

Neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer Yin Yi, Zhang Pin.

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College & Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

【Abstract】 Triple-negative breast cancer is a clinically relevant term referring to a specific subtype of breast cancers with aggressive characteristics, strong heterogeneity and shorter survival. Plenty of studies suggest patients who are pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy could enjoy brighter prognosis. Currently, many agents including targeting drugs have been explored in clinical trials, several of them have high pCR rates and show promising. In this article, the endpoint and indication of TNBC neoadjuvant chemotherapy, as well as clinical evidence of cytotoxic agents and targeting treatment are summarized.

【Key Words】 Triple-negative breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, pCR

三阴性乳腺癌 (TNBC) 是指雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 阴性, *Her-2* 无扩增的乳腺癌, 约占全部乳腺癌的 15%, 多见于绝经前年轻女性^[1-3], 侵袭性较强, 脑转移及内脏转移较其他类型乳腺癌常见^[2, 4]。早期 TNBC 患者的 5 年生存率明显低于非 TNBC 的患者。TNBC 治疗失败的主要原因为远地转移, 复发高峰在确诊后 3 年以内^[5-6]; 虽然化疗敏感性高但缓解期短, 复发转移之后的治疗较为棘手。目前 TNBC 尚无明确有效的治疗靶点, 细胞毒药物仍为主要的内科治疗药物。

TNBC 是一类异质性疾病, 50% ~ 90% 的 TNBC 为基底细胞样型乳腺癌 (basal-like 亚

型), 余下的可以为 LuminalA/B, *Her-2* rich, normal-like 分子分型中的任何一种^[7-8]。2011 年 Lehmann 等^[9]报道经 mRNA 表达谱的聚类分析, 可鉴定出 7 个亚型的 TNBC: Basal-like 1, Basal-like 2, 间质型 (Mesenchymal), 间质干细胞型 (Mesenchymal stem-like), 免疫调控型 (Immunomodulatory), 雄激素受体型 (Luminal androgen receptor) 以及不能分类型 (Unsatable), 该研究同时指出不同亚型的细胞系有不同的药物敏感性, 而回顾性临床数据也表明不同亚型的患者预后显著不同, 该研究非常清晰的展示了 TNBC 的异质性。对 104 个 TNBC 原发肿瘤进行 RNA 和 (或) 外显子测序,

通信作者: 张频 E-mail: zhang_pin@sina.com

发现肿瘤相关基因和突变谱差异显著, 显示出广泛和连续的基因组进化谱, 甚至无法找到任意 2 个相似的基因组^[10], 这一发现再次强调了 TNBC 的异质性和复杂性, 同时进一步提示需个体化、针对性治疗。

1 TNBC新辅助化疗的研究终点

新辅助化疗是局部晚期乳腺癌的标准治疗。大量研究表明, TNBC 对初始化疗敏感, 客观有效率高, 新辅助化疗后的病理完全缓解 (pCR) 率高于非 TNBC 患者, pCR 患者的远期生存明显好于非 pCR 者, 并类似于 ER 阳性的乳腺癌^[11-13]。最近一项新辅助化疗的荟萃分析提示对侵袭性较强的乳腺癌亚型 (如 TNBC, Her-2 阳性), 化疗后取得 pCR 者, 其无事件生存率明显优于非 pCR 者^[14]。该研究进一步明确了 pCR 是 TNBC 的重要预后指标。由于 pCR 患者拥有较好预后, 并可在短期内评价, 故 pCR 常作为 TNBC 新辅助化疗的主要研究终点。

2 TNBC新辅助化疗适应证的争议

新辅助化疗适用于局部晚期乳腺癌以及有保乳意愿但不适合保乳的可手术患者。对于不要求保乳的可手术乳腺癌是否需要新辅助化疗一直存在争议。NSABP B-18 及 B-27 等研究表明对于未经选择的乳腺癌, 术前和术后化疗有相似的远期生存^[13, 15]。有学者认为对于 TNBC 这一侵袭性较强, 远地转移发生率高的肿瘤而言, 将术后化疗提到术前进行, 有利于早期控制全身的肿瘤细胞、消灭微小转移灶、通过新辅助化疗的疗效判断预后以及指导后续药物选择。但目前还没有随机对照临床研究证明对 TNBC 亚型, 这种新辅助化疗是否可以改善患者的预后。

新辅助化疗也存在一定风险, 即使是最强的化疗方案也有 10% ~ 20% 的患者疗效不佳, 疾病进展会延误手术时机, 使得可手术乳腺癌变为不可手术。另外, 新辅助化疗是基于粗针穿刺的病理结果, 组织量少, 受取材影响难

以全面反映肿瘤的生物特征, 若治疗后达到 pCR, 因无肿瘤残存, 无法获取进一步的生物学信息。虽然目前不同的临床单位对适应证有不同的认识和把握, 但术后辅助化疗仍然是可手术乳腺癌的常规选择, 不提倡在临床研究以外, 无循证医学证据支持的情况下随意更改适应证。

3 TNBC新辅助化疗方案的选择

由于 TNBC 生物学行为较恶且化疗敏感, 普遍认为对 TNBC 应尽可能的采取强有力的化疗方案。

3.1 蒽环-紫杉类方案

3.1.1 蒽环-紫杉联合方案 是目前治疗乳腺癌最有效的药物组合, 一线治疗晚期患者的缓解率达 60% ~ 70%。虽然此方案也是乳腺癌新辅助化疗最常用的方案, 但目前尚无前瞻性研究评价该方案对 TNBC 的疗效, 回顾性的研究也极为有限。Wu 等^[16] 回顾性分析了 249 例 T₁-T₄ 期乳腺癌新辅助化疗患者的 pCR 率及生存数据, 给予患者紫杉醇 (PTX) 或多西他赛 (DOC) + 阿霉素 (ADM) 或表阿霉素 (EPI) 90 mg · m⁻² 3 周方案化疗 4 周期, 54 例 TNBC 患者的 pCR 率为 25.9%, 3 年和 5 年总生存 (OS) 率分别为 77.7% 和 59.1%; 另一项国外研究采用 ADM 60 mg · m⁻² 或 50 mg · m⁻² + DOC 75 mg · m⁻² 或 60 mg · m⁻² 的 3 周方案新辅助治疗 47 例 II-III 期 TNBC 患者, 3 周期后手术, pCR 率为 17%^[17]。这两项研究的 pCR 定义相同, 但后者治疗周期数少, 部分患者药物剂量不足, 对 pCR 率可能有一定影响。

3.1.2 蒽环-紫杉序贯方案 同样都为小样本的研究, pCR 率为 27% ~ 48%^[12, 18-21], Warm 等^[21] 的一项前瞻性研究采用剂量密集的序贯方案 [环磷酰胺 (CTX) 600 mg · m⁻² + EPI 90 mg · m⁻², 2 周为一周期, 共 4 个周期, 序贯 DOC 100 mg · m⁻² 或 75 mg · m⁻², 2 周为一周期, 共 4 个周期] 新辅助治疗 59 例乳腺癌, 其中 11 例 TNBC 患者的 pCR 率高达 73% (8/11)。既

往的一项回顾性研究^[22]显示, 剂量密集的辅助化疗可以显著改善 TNBC 患者的 5 年无事件生存 (EFS) 率 (72% 对 26%)。密集治疗在剂量不变的情况下, 通过缩短治疗间期, 提高剂量强度进一步提高化疗药物的疗效, 在预防性重组人粒细胞集落刺激因子的支持下, 安全性也较好, 值得在 TNBC 的临床实践中尝试。

蒽环-紫杉的联合或序贯方案是目前 TNBC 最常用的新辅助化疗方案, pCR 率明显高于未经选择的人群, 但局部晚期 TNBC 的 5 年 OS 并不理想, 仅为 50% ~ 60%, 尚需探索针对 TNBC 的更优化的药物组合。

3.2 铂类药物

体外研究表明, 携有 *BRCA-1* 突变的乳腺癌对铂类药物的敏感性是非 *BRCA-1* 突变乳腺癌的 2 ~ 3 倍^[23]。近年来多个小样本的临床研究^[24-26]也显示对于 *BRCA-1* 突变的 TNBC, 单药顺铂 (DDP) $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 21 天为一周期, 共 2 ~ 4 周期的方案可达到 72% ~ 90% 的 pCR 率, 显示出良好的应用前景。对于 *BRCA-1* 突变状态不明的 TNBC, Daniel 等^[27]进行的 II 期研究也显示了较好的疗效: 28 例 I - III 期 TNBC 采用单药 DDP $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 21d 为一周期, 治疗 4 周期, pCR 率为 22%, 提示即使不经 *BRCA-1* 检测, DDP 在 TNBC 中依然值得应用。

铂类联合其他化疗药物如蒽环、紫杉类等可进一步提高 pCR 率至 40% ~ 67%^[28, 30-32]。马文玥等的 II 期研究采用 PTX $175\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ d1 + 卡铂 (AUC=5) d2, 每 3 周为一周期, 共 4 ~ 6 周期的方案治疗 31 例 II - III 期 C 期的 TNBC 患者, pCR 率为 40.7%^[28]。一项随机分组研究^[29]显示在 CTX+ADM 序贯 DOC 方案的基础上联合卡铂未能提高 pCR 率, 两组 pCR 率均为 30%。作者认为铂类药物的疗效可能被同为烷化剂的 CTX 覆盖。目前我们正进行卡铂 + PTX 对比 EPI + PTX 新辅助治疗 TNBC 的 II 期临床研究 (NCT01276769), 以探索铂类联合方案在 TNBC 的治疗地位。

由于 TNBC 的异质性, 除 *BRCA-1* 相关乳腺癌, 铂类药物还对何种特征的 TNBC 更为有效目前尚未完全阐明, 其他烷化剂如 CTX 等对 TNBC 的作用亦是值得考虑的问题。虽然初步的研究显示铂类方案的 pCR 率较高, 但高的 pCR 率能否转化为更好的生存获益尚需更长时间的随访。

3.3 伊沙匹隆

为微管蛋白抑制药, 与紫杉类药物有不同的微管结合位点, 因此对紫杉类耐药的乳腺癌仍有活性。对既往使用过蒽环和 (或) 紫杉类药物的转移性 TNBC, 伊沙匹隆单药的有效率为 6% ~ 55%。一项多中心的 II 期研究评估了伊沙匹隆 $40\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ d1, 每三周为一周期, 共 4 周期的方案对初治乳腺癌 (T_{2-4} , N_{0-3}) 的有效性, 全部患者的 pCR 率为 11%, 42 位 TNBC 患者的 pCR 率为 19%^[33]; 伊沙匹隆主要不良反应为中性粒细胞减少以及外周感觉神经病变。其作为 TNBC 的初始新辅助化疗的 pCR 率并未较其他方案 (如蒽环紫杉方案) 有优势, 但可以考虑用作蒽环紫杉失败后的二线选择。

3.4 卡培他滨

卡培他滨是氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物, 单药治疗局部晚期乳腺癌的客观缓解率 (ORR) 为 31.1%^[34]。一项随机分组的 III 期研究比较了 PTX $80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 每周一次 \times 12 周序贯 FEC (氟尿嘧啶 $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + EPI $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + CTX $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 每三周一次, 共 4 个周期) 的方案或 DOC $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ + 卡培他滨 $1500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ d1-d14 每三周一次, 共 4 个周期序贯 FEC 新辅助化疗的疗效, 共 58 例 TNBC 患者, 两组 pCR 率 (分别为 37% 和 36%) 无显著性差异^[35]。而在卡培他滨序贯或联合 DOC 新辅助治疗 I - III 期 TNBC 的 II 期研究中, 21 例患者的 pCR 率分别为 8% 和 11.5%, 疗效同样不佳^[36]。以上研究初步表明, 卡培他滨联合蒽环和 (或) 紫杉类药物并不能显著提高 TNBC 的 pCR 率。

4 化疗联合分子靶向药物

4.1 PARP抑制药

多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制药可以阻止 DNA 自身修复的机制, 并能够特异性的针对 *BRCA* 突变或缺陷的肿瘤, 进而达到杀灭癌细胞的目的, 在作用机制上和铂类药物有协同作用。此外 PARP 抑制药还可以作为化疗的增敏剂。一项单臂的 II 期临床研究采用 PRAP 抑制药 iniparib 联合吉西他滨和卡铂新辅助治疗 TNBC 患者 49 例, 其中 13 例化疗 4 周期, 36 例化疗 6 周期, 总 pCR 率为 34%, 6 周期治疗后患者的 pCR 率为 41%^[37]。可惜该研究为单组试验, 无法说明 iniparib 的疗效。

4.2 贝伐珠单抗

是重组的人类单克隆 IgG1 抗体, 通过抑制人类血管内皮生长因子 (VEGF), 阻断 VEGF 通路起到抗肿瘤血管生成作用。NSABP B-40 新辅助临床研究^[38] 入选 1200 余例 Her-2 阴性的乳腺癌, 随机分为三组: DOC 100mg·m⁻², 每 3 周一次, 共 4 个周期序贯 ADM+CTX 组; DOC 75mg·m⁻²d1+ 卡培他滨 875mg·m⁻²d1-14, 每 3 周为一周期, 共 4 个周期序贯 ADM+CTX 组; DOC 75mg·m⁻²d1+ 吉西他滨 1000mg·m⁻²d1,8, 每 3 周为一周期, 共 4 个周期, 序贯 ADM+CTX 组, 所有患者再随机分为联合或不联合贝伐珠单抗 (15mg·kg⁻¹, 每三周为一周期, 共 6 个周期)。结果显示三组化疗方案之间 pCR 率无明显统计学差异; 贝伐珠单抗组和单纯化疗组比较, pCR 率也无明显提高 (23.0% 对 27.6%, $P=0.08$); 对于 TNBC 亚组, 加用贝伐珠单抗后乳腺 pCR 率也无显著差异 (化疗组 47.1% 对贝伐珠单抗组 51.5%, $P=0.34$)。而另一项 III 期研究^[39] 入组 1948 例 Her-2 阴性的乳腺癌, 患者随机分为 ADM+CTX 序贯 DOC 组 (EPI 90mg·m⁻², d1+CTX 600mg·m⁻², d1, 每三周一周期, 共 4 个周期序贯 DOC 100mg·m⁻²d1, 每三周为一周期, 共 4 个周期) 或 ADM+CTX 序贯 DOC

联合贝伐珠单抗 (15mg·kg⁻¹, d1, 每三周为一周期, 共 8 个周期), 663 例 TNBC 患者中, 加用贝伐珠单抗者 pCR 率明显提高 (39.3% 对 27.9%, $P=0.003$)。两个研究的入选病人、化疗方案都不尽相同, 得到的结论各异, 贝伐珠单抗在 TNBC 新辅助化疗中的作用还需要进一步研究。

4.3 抗EGFR

Basal-like 亚型的乳腺癌表皮生长因子受体 (EGFR) 高表达, 使用抗 EGFR 药物可能是一种较有前途的治疗。但体外研究显示抗 EGFR 的治疗对 TNBC 的效果弱于 Her-2 阳性的细胞系, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制药 (EGFR-TKI) 如吉非替尼等的耐药现象在乳腺癌细胞系中较常见。一项 II 期研究探索了吉非替尼每天 250mg 联合化疗 EPI+CTX, 每三周一次, 共 4 个周期的疗效, pCR 率为 17% (12/71), 效果不佳^[40]。另一种 EGFR-TKI 类口服药物 erlotinib (特罗凯, Tarceva) 正在进行 erlotinib+ 化疗以及 erlotinib+ 贝伐珠单抗+白蛋白紫杉醇的 II 期研究, 其中一项研究报告了最初的 28 位患者的疗效, 该研究入组 II / III 期 TNBC 患者, 随机接受卡铂 (AUC=6) d1+DOC 75mg·m⁻²d1 + 埃罗替尼 150 mg d3-14, 每 21 天为一周期, 共 6 个周期或者最后 4 个周期化疗再联合埃罗替尼, 5 例 *BRCA-1/2* 突变患者的 pCR 率为 100%, 无 *BRCA-1/2* 突变患者的 pCR 率为 27%, 对于无 *BRCA* 突变患者, EGFR 和 / (或) *p53* 表达 $\geq 10\%$ 预示着较低的 pCR 率 (12% 对 66%, $P=0.025$)^[41]。

Panitumumab 为 EGFR 的 IgG2 单克隆抗体, II 期研究显示 Panitumumab 9 mg·kg⁻¹ 每三周一次, 共 8 个周期联合标准方案 FEC 100 (500/100/500 mg·m⁻²) 每三周一次, 共 4 个周期序贯 DOC 100 mg·m⁻² 每三周一次, 共 4 个周期新辅助治疗 60 例 II - III A 期 TNBC, ORR 为 60%, 相对其他方案似乎有所下降, 但 pCR 率为 51.7% 与 ORR 较为接近^[42], 似有“全或无”的表现, 值得进一步研究。

4.4 多靶点酪氨酸激酶抑制剂

dasatinib 为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 其靶点包括: ABL, Btk, Eph, Fyn, Kit, Lck, Src, Tec, Bcr 等。一项 II 期研究显示 dasatinib 每天 $100\text{mg} \times 3 \sim 4$ 周治疗 22 例 TNBC 的单药有效率为 77%^[43], 但未报告 pCR 率, 该药的单药有效率较高, 值得扩大样本量、联合其他药物进行进一步研究。

5 小结

蒽环-紫杉类方案仍是目前 TNBC 新辅助化疗的常规选择, 蒽环紫杉的密集序贯治疗值得在临床实践中尝试; 含铂方案在小样本的 II 期临床研究中表现出较好的应用前景, 尤其对于 *BRCA-1* 突变的 TNBC 疗效显著, 铂类药物能否撼动蒽环-紫杉方案的地位有待高质量的随机对照临床研究; 卡培他滨、伊沙匹隆似乎未表现出优越的疗效; 虽然有多个针对 PARP, VEGF, EGFR 等靶点的靶向药物联合化疗在 TNBC 的新辅助治疗中进行了尝试, 但目前还没有确切的证据推荐用于常规的临床实践。

【参考文献】

- [1] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. Cancer, 2007, 109(9): 1721-1728.
- [2] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4429-4434.
- [3] Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients[J]. Cancer, 2007, 110(4): 876-884.
- [4] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [5] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3271-3277.
- [6] Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1879-1887.
- [7] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [8] Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19): 10869-10874.
- [9] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [10] Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers[J]. Nature, 2012, 486(7403): 395-399.
- [11] Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(7): 1037-1044.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) [J]. Cancer Res, 2012, 72(24 Suppl): Abstract nr S1-11.
- [15] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13): 2019-2127.
- [16] 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 Canc Res Clin Oncol, 2011, 137(10): 1505-1510.
- [17] Keam B, Im S-A, Kim H-J, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer[J]. BMC Cancer, 2007, 7(1): 203.
- [18] 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.
- [19] Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients[J]. Cancer Chemoth Pharm, 2011, 67(4): 911-917.
- [20] Iwata H, Sato N, Masuda N, et al. Docetaxel Followed by Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Primary Breast Cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(7): 867-875.
- [21] Warm M, Kates R, Grobe-Onnebrink E, et al. Impact of Tumor

- Biology, Particularly Triple-negative Status, on Response to Pre-operative Sequential, Dose-dense Epirubicin, Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Breast Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(10):4251-4259.
- [22] Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5):861-870.
- [23] Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(8):1285-1291.
- [24] Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol* 27, 2009, (Suppl; Abstr 502)
- [25] 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.
- [26] Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2):359-363.
- [27] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1145-1153.
- [28] 马文玥, 张频, 徐兵河, 等. 卡铂联合紫杉醇治疗局部晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(10):770-774.
- [29] Alba E, Chacon JJ, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2):487-493.
- [30] Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, Rocca A, Bottiglieri L, Giovanardi F et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(4): 667-672.
- [31] Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment[J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4227-4237.
- [32] Frasci G, Comella P, Rinaldo M, et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7):1185-1192.
- [33] Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A, et al. Phase II Genomics Study of Ixabepilone as Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4):526-534.
- [34] Olukayode AA, Uchenna ON, Temidayo OO, et al. Neoadjuvant capecitabine chemotherapy in women with newly diagnosed locally advanced breast cancer in a resource-poor setting (Nigeria): Efficacy and safety in a phase II feasibility study[J]. *J Clin Oncol* 30, 2012, (Suppl; Abstr e11554)
- [35] Kelly CM, Green MC, Broglio K, et al. Capecitabine in operable triple receptor - negative breast cancer: A subgroup analysis of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, (Suppl; Abstr 292)
- [36] Latif N, Rana F. N. Efficacy of neoadjuvant cisplatin and oral capecitabine in locally advanced triple-negative breast cancer. 2011 ASCO Annual Meeting, 2011[C], Abstract: e11512
- [37] Telli ML, Kurian AW, Jensen KC, et al. A phase II Study of gemcitabine and Carboplatin (gC) plus iniparib (bSi-201) as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast Cancer [C]. Thirty-Forth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 2011, Abstr 395.
- [38] Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer[J]. *N Eng J Medi*, 2012, 366(4):310-320.
- [39] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer[J]. *N Engl J Medi*, 2012, 366(4):299-309.
- [40] Bernsdorf M, Ingvar C, Jørgensen L, et al. Effect of adding gefitinib to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor negative early breast cancer in a randomized phase II trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2):463-470.
- [41] Sharma P, Khan QJ, Kimler BF, et al. Results of a Phase II Study of Neoadjuvant Platinum/Taxane Based Chemotherapy and Erlotinib for Triple Negative Breast Cancer [C]. Thirty-Forth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 6-10, 2011. San Antonio
- [42] Nabholz JM, Weber B, Gligorov J, et al. Panitumumab in Combination with FEC 100 (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide) Followed by Docetaxel (T) in Patients with Operable, Triple Negative Breast Cancer (TNBC): Final Results of a Multicentre Neoadjuvant Pilot Phase II Study [C]. Thirty-Forth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 2011, Abstr 392.
- [43] Rimawi MF, Rodriguez AA, Yang WT, et al. A Phase II Preoperative Study of Dasatinib, a Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Locally Advanced "Triple-Negative" Breast Cancer Patients. *Cancer Res* [C]. Thirty-Forth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 2011, Abstr 396.