

对乳腺癌新辅助化疗的理解与遵循原则

【作者】 孙强

中国医学科学院北京协和医院乳腺外科 (北京 100730)

【摘要】 乳腺癌新辅助化疗始于 20 世纪 70 年代,研究证实新辅助化疗可以使不可手术的局部晚期乳腺癌患者获得手术治疗的机会,并且提高肿瘤体积较大患者的保乳率,从而明显改善患者的生活质量。对于新辅助化疗在可手术早期乳腺癌中的应用,虽然循证医学证据表明新辅助化疗的生存率与辅助化疗相同,但是仍有许多问题存在争议。本文对国内会议上经常讨论的 10 个有关新辅助化疗的热点问题以及临床指南进行探讨。

【关键词】 乳腺癌;新辅助化疗;辅助化疗;临床指南

【中图分类号】 R737.9; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0003-06

新辅助化疗,又称术前化疗、诱导化疗、初始化疗等,是指在手术前给予全身的化疗药物治疗。新辅助化疗并不是一种新的治疗方法,而是指在全身化学药物治疗的时间点上与辅助化疗不同^[1]。

乳腺癌的新辅助化疗始于 20 世纪 70 年代。

随着辅助化疗在乳腺癌治疗中地位的确立,新辅助化疗化学药物开始用于不可手术的局部晚期乳腺癌患者,通过化疗缩小肿瘤,使患者获得手术治疗的机会,大大提高了患者的生活质量,新辅助化疗在这部分患者中的应用获得了广泛的认同^[2]。之后新

了药物临床研究的质量和水平。“九五”期间重点支持中国医学科学院肿瘤医院和中山大学肿瘤医院建立了国家级抗肿瘤药物临床试验中心,大大提高了这两个中心的药物临床研究水平,其良好的质量使国内外特别是国际多中心临床试验项目显著增多,部分研究人员担任了国际多中心临床试验的负责人(PI)或进入指导委员会(Steering Committee)。从这点我们可以看出规范化的管理正在显示出它的良好影响力,实施 GCP 所带来的结果正不断被人们所接受。

在国际上,具有先进水平的新药临床试验大多是多学科协作研究,其中包括基础研究人员、临床药师和临床医师的参与,比如美国国立癌症研究所(NCI)是由 B. Chabner 和 S. Rosenberg 领导的中心。我国是一个发展中国家,只有集中各方面的优势,建立有相当水平的医学研究中心,才能够使我国的临床药物试验工作提高到一个新的水平,开展并完成具有国际水平的药物试验项目。只有通过

规范化的临床试验,才能得出科学、可靠的研究结果并用于肿瘤的治疗,造福于广大恶性肿瘤患者。

然而,临床试验可能是复杂、耗时和昂贵的,需要进行仔细的计划和多中心的协作^[3]。仅仅靠少数高水平的研究中心是不够的,只有我国临床试验整体水平获得大幅度提高,才能使临床试验水平适应医药产业快速发展的需要。相信随着整个社会的不断进步和国家强有力的扶持,我国的 GCP 管理会逐渐推广到全国,从而使全国的临床试验质量得以提高。这是我们今后的努力方向,也是必须达到的目标。

【参考文献】

- [1]孙燕. 肿瘤药物治疗百年回顾与展望[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26: 701-703.
- [2]孙燕. 五十年来我国临床肿瘤学的发展、现状和策略//马军,秦叔逵. 中国临床肿瘤学教育专辑[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009: 1-10.
- [3]徐兵河主编. 乳腺癌[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2005: 339-350.

辅助化疗在临床试验中也被证实可使肿瘤体积缩小从而达到保乳目的。我院从 20 世纪 80 年代开始在不可手术的局部晚期乳腺癌中应用新辅助化疗,取得了很好的疗效^[3]。

不可手术的局部晚期乳腺癌以及提高保乳率方面的成功,再加上动物实验报道似乎新辅助化疗有更好的全身治疗作用,于是,逐渐有人提出是否可以将新辅助化疗的适应证进一步扩大到可手术的早期乳腺癌^[1]? 为了在循证医学水平证实这个问题,从 20 世纪 80 年代中期开始,陆续进行了一系列前瞻性随机对照研究,其中规模最大的试验为 NSABP B-18 和 B-27 试验^[4]。NSABP B-18 试验的研究目标有 3 个:①多柔比星 + 环磷酰胺 (doxorubicin + cyclophosphamide, AC) 术前新辅助化疗与术后辅助化疗相比,能否提高患者的无瘤生存率 (disease-free survival, DFS) 和总体生存率 (overall survival, OS); ②肿瘤对新辅助化疗的反应是否与预后相关; ③新辅助化疗能否提高保乳率。在 B-18 试验中,751 例患者接受 AC 新辅助化疗,742 例患者接受 AC 术后辅助化疗。目前最新公布的数据中位随访时间为 16 年的研究结果:新辅助化疗与辅助化疗的 DFS 和 OS 没有显著性差异,但是新辅助化疗中获得病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 患者的预后优于非 pCR 患者;对于随机前就准备进行保乳手术的患者,新辅助化疗能提高这部分患者的保乳率^[4]。B-27 试验共入组 2 411 例患者,随机分成 3 组:AC 新辅助化疗后手术 (AC→手术), AC 序贯多西他赛 (docetaxel, T) 新辅助化疗后手术 (AC→T→手术), AC 新辅助化疗后手术并继续 T 辅助化疗 (AC→手术→T)。B-27 的研究目标为评价新辅助化疗在 AC 的基础上加用 T 能否提高可手术乳腺癌的 DFS 和 OS。最新公布的数据中位随访时间为 8.5 年的研究结果:新辅助化疗方案在 AC 的基础上加用 T 能使患者的 pCR 率从 13% 提高到 26%,但并不能改善患者的 DFS 和 OS^[4]。对 11 项临床试验共 3 946 例患者进行的荟萃分析结果也表明:新辅助化疗与辅助化疗相比,

并不能提高患者的 DFS、OS、无远处转移生存率,反而增加了局部复发的风险^[5]。当然,新辅助化疗局部复发风险的增加可能与保乳率的提高以及部分临床完全缓解 (complete response, CR) 的患者只进行了放疗而未行手术治疗有关。总而言之,虽然有假说认为,新辅助化疗能使患者尽早接受全身治疗,从而可能改善预后,但是,至今仍然没有大型随机对照试验能证实这个假说,所以目前认为,新辅助化疗和辅助化疗在 DFS 和 OS 方面是没有差异的^[6]。

对于新辅助化疗的优点和缺点目前还有很多争议,国际上已经基本达成共识的优点主要是能缩小肿瘤便于手术,提高不可手术局部晚期乳腺癌的切除率,增加部分肿瘤体积较大患者的保乳成功率;缺点则包括延长体内带瘤时间,无效者延误了手术时机,取材有限而造成诊断误差,预后较好的肿瘤可能造成过度治疗,而且影响预后判断和方案的选择。

新辅助化疗是乳腺癌治疗领域研究的热点和焦点,每次会议只要涉及新辅助化疗,都能引起激烈的讨论。下面是国内会议上经常讨论的 10 个有关新辅助化疗的热点问题。

1 B-18 和 B-27 已经证实新辅助化疗达到 pCR 就可以提高生存率,所以 pCR 是我们追求的目标?

B-18 和 B-27 试验都发现新辅助化疗中获得 pCR 者预后明显优于非 pCR 者,因此有些学者认为达到 pCR 的患者可以提高生存率,在新辅助化疗中应该将 pCR 作为追求的目标,只要患者有可能达到 pCR,就不要停止新辅助化疗。

对于这个问题的理解首先要明确一点,参与比较的 pCR 和非 pCR 患者都接受了新辅助化疗,也就是说,是新辅助化疗中 2 个亚组之间的比较,而不是新辅助化疗与辅助化疗之间的比较,因此,不能通过 pCR 与非 pCR 的比较得出新辅助化疗与辅助化疗孰优孰劣的结论。

B-18 和 B-27 试验同时也证实,新辅助化疗和辅助化疗的 DFS 和 OS 没有差异。对于 pCR 患者

是否由于新辅助化疗提高了生存率可以通过两种可能性进行理解。一种可能的情况是,达到 pCR 的患者确实通过新辅助化疗提高了生存率,但是,患者的总体生存率并没有改变,那么,结果只能是非 pCR 的患者由于新辅助化疗使其的生存率降低了,如果有人获益,那么肯定有人受损,这样才能保证总体没有变化。如果上述推论成立,那么 pCR 患者的获益则是建立在损害大多数非 pCR 患者利益的基础之上的。另一种可能的情况是,对新辅助化疗中获 pCR 的患者自身而言,术后化疗效果也一样是好的,自身的生存率并没有改变,从这种意义上说,新辅助化疗仅是一个筛选试验,把对化疗敏感的、预后好的患者挑选出来,而这部分患者通过辅助化疗同样也能获益,新辅助化疗并没有增加生存人群的数量。

从伦理上来说,更希望是第二种情况。因为“不伤害”是行医的最首要原则,而且,临床试验也提示:获 pCR 的患者从辅助化疗中同样可以获益,提高 pCR 率并不能提高总生存率。在 B-27 试验中,第二组为 AC→T→手术,第三组为 AC→手术→T。第二组由于新辅助化疗方案中加入了 T, pCR 率为 26%,第三组将 T 用于辅助化疗,而新辅助化疗中仅用 AC, pCR 率为 13%,虽然第二组比第三组的 pCR 率升高了 1 倍,但是两组的 8 年 DFS 都为 62%, OS 都为 75%,这表明第二组 pCR 率的提高是因为加入了更加有效的 T,将 T 用于辅助化疗患者同样也能获益, pCR 并不能提高患者的总生存率。

乳腺癌治疗的目标是提高患者的生活质量和生存率。患者能否获得 pCR 是由肿瘤对药物的内在特性决定的,并非所有 pCR 的患者都不会复发,也并非所有非 pCR 的患者都会复发, pCR 不能代表 DFS 和 OS,所以,乳腺癌治疗的终极目标并非 pCR, pCR“不需要追求”!

2 只要适合辅助化疗的乳腺癌都可以行新辅助化疗?

所有适合辅助化疗的乳腺癌都可以行新辅助

化疗的说法最早源于国际专家委员会(International Expert Panel)2006 年共识^[7]。国际专家委员会会议每 2 年举行 1 次,与会专家主要来自欧美等发达国家,会议制定的共识主要基于专家观点。

首先,辅助化疗的指征和新辅助化疗的指征是否一致?根据 NCCN 最新指南,辅助化疗的指征为肿瘤 > 1cm 或者存在淋巴结转移或者肿瘤大小为 0.6 ~ 1cm 的高危患者。St Gallen 共识认为辅助化疗的指征为中危或高危患者。根据最新的 NCCN 指南和 St Gallen 共识,新辅助化疗的适应证为不可手术的局部晚期乳腺癌或者有保乳期望但因肿瘤太大无法行保乳手术的患者。由此可见,辅助化疗和新辅助化疗的适应证是完全不一样的。其次,术前判断是否需要辅助化疗是非常困难的。术前无法准确判断淋巴结转移状况,粗针穿刺结果可能没有代表性,也无法判断脉管瘤栓情况,有些体积较大但以原位癌为主的肿瘤可能术后不需要辅助化疗。

事实上,2008 年的国际专家委员会共识对此已经进行了修改,认为新辅助化疗的适应证为不可手术或者有保乳期望但因肿瘤太大无法行保乳手术的患者,与目前的 NCCN 指南和 St Gallen 共识保持了一致^[8]。

3 三阴性乳腺癌应行新辅助化疗?

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中由于大部分为基底样乳腺癌(basal-like breast cancer),预后较差,化疗是目前主要的治疗手段,而且 TNBC 新辅助化疗 pCR 率高^[9],因此有些学者认为 TNBC 都应该进行新辅助化疗。目前还没有 TNBC 新辅助化疗与辅助化疗比较的前瞻性研究。但是,一些研究已经表明,虽然 TNBC 中 pCR 的患者预后较好,但是,大部分非 pCR 的患者会因肿瘤进展更快而失去手术机会^[9]。如果 TNBC 中的 pCR 患者通过新辅助化疗“获益”了,那么他们的“获益”是以部分患者的无效或者以肿瘤快速进展为代价的!事实上, TNBC 只是影响 pCR 率的一个因素, TNBC 中获 pCR 的患者对化疗敏感,行

术后辅助化疗的效果也很好。而且, TNBC 并非都能获得 pCR, 同样存在很大比例的非 pCR, 甚至无效的患者, 而且这部分患者比其他类型肿瘤的非 pCR 患者肿瘤进展更快, 因此, TNBC 不能作为新辅助化疗的指征。

有些学者认为, 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性乳腺癌患者的预后差, pCR 率高也应进行新辅助化疗, 同样存在与 TNBC 一样的认识误区。预后差、pCR 率高并不是新辅助化疗的指征。

4 新辅助化疗是乳腺癌的最新治疗理念与旧的治疗模式的碰撞?

虽然新辅助化疗有个“新”字, 但并不代表是一种最新的治疗理念。随着 20 世纪 70 年代环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶 (cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil, CMF) 化疗方案在乳腺癌辅助化疗中地位的确立, 就已经在不可手术的局部晚期乳腺癌患者中应用新辅助化疗了。新辅助化疗的方案也随着辅助化疗中蒽环类药物、紫杉类药物以及曲妥珠单抗等靶向药物的不断涌现而不断更新。新辅助化疗和辅助化疗都是乳腺癌综合治疗的重要内容, 新辅助化疗不是最新的治疗理念, 辅助化疗也不是旧的治疗模式。

5 新辅助化疗对患者尽早地进行了全身治疗, 所以它比辅助化疗效果更好?

Fisher 等^[10]在动物模型中发现, 切除乳腺癌原发病灶会导致肿瘤生长因子的释放, 从而促进远处转移灶的生长, 而原发病灶切除前给予局部放疗或者全身化疗或者内分泌治疗则可以抑制这种肿瘤生长因子的释放, 抑制转移灶的生长。因此, 有人认为新辅助化疗比辅助化疗更早地针对全身微转移灶进行治疗, 从而判定新辅助化疗的治疗效果会更好, 甚至有人认为新辅助化疗能“降危”, 复发转移的高危人群都应该接受新辅助化疗。那么, 这个在动物实验中获得的结论适用于临床吗? 新辅助化疗能比辅助化疗更好地降低患者复发转移风险

吗?

其实, 在 Fisher 动物模型中, 通过分别在裸鼠的左腿和右腿种植数量不同的肿瘤细胞, 使右腿形成 5~7mm 大小的移植瘤, 左腿形成 3~5mm 大小的移植瘤, 将位于右腿上的较大移植瘤定义为原发病灶, 而将左腿较小移植瘤定义为转移灶或者残留病灶, 然后将右腿切除来观察左腿上移植瘤的增殖情况^[10]。因此, 所谓的转移灶并非由原发病灶转移而形成的, 与临床中患者的实际情况并不相符。

事实上, 新辅助化疗的全身治疗时间并没有比辅助化疗提前多少。新辅助化疗前获得病理学证据 (核心针穿刺活检或者麦默通活检及肿瘤组织石蜡切片苏木精-伊红染色及免疫组织化学分析) 通常需要 1 周, 如果进行了前哨淋巴结活检, 需要的时间可能会更长。而采用术后辅助化疗, 术后恢复、伤口拆线需要 2 周, 两者最多仅相差 1 周时间。然而, 新辅助化疗却推迟了局部治疗的时间。新辅助化疗通常需要几个月, 甚至半年或者更长的时间, 明显延长了机体带瘤时间, 同样也增加了肿瘤细胞从原发病灶释放入血的机会, 而且, 新辅助化疗无效患者可能永远失去手术和治愈的机会。更重要的是, 大规模的随机对照临床试验 B-18、B-27 以及荟萃分析结果都明确证实: 新辅助化疗和辅助化疗的 DFS 和 OS 没有差异, 新辅助化疗并不能“降危”^[4]。因此, 新辅助化疗比辅助化疗更好的说法是不合适的。

6 新辅助化疗是最好的体内药敏试验手段, 患者可以从中获益, 尤其是第一种方案失败的患者, 更可以从中获益?

与辅助化疗相比, 新辅助化疗存在可评估疗效的病灶, 因此可以进行体内药敏试验, 这正是一部分学者选择新辅助化疗的重要原因。然而, 目前的临床试验都表明新辅助化疗的体内药敏试验在实践中是不可行的。德国进行的一项前瞻性研究 GeparTrio 试验中, 受试者达 2 090 人, 所有受试者先进行 2 个疗程的多西他赛 + 多柔比星 + 环磷酰

胺 (docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide, TAC) 新辅助化疗, 然后进行疗效评估, 对 TAC 无效的患者随机分成 2 组, 一组继续 4 个疗程的 TAC, 另一组换成没有交叉耐药的长春瑞滨 + 卡培他滨 (vinorelbine + capecitabine, NX)^[11]。结果表明: 对 2 个疗程 TAC 无效的患者, 继续 TAC 原方案, 采用最佳手段 (超声或查体) 评估的总体有效率 [CR + 部分缓解 (partial response, PR)] 仍可达到 69.5%, pCR 率为 5.3%; 而换药为 NX 后总体有效率为 62.5%, pCR 率为 6%, 两者无统计学差异。在保乳率方面两者也没有差异; 这个结果表明: 对于初始治疗无效的患者, 如果继续原方案仍有有效的可能, 但是, 即使换成没有交叉耐药的方案, 仍然很有可能无效。另一项在英国进行的有关新辅助化疗药敏试验的前瞻性研究 Aberdeen 试验中, 所有的受试者先接受 4 个疗程的环磷酰胺 + 长春新碱 + 多柔比星 + 泼尼松 (cyclophosphamide + vincristine + doxorubicin + prednisone, CVAP) 后, 无效者换成多西他赛, 有效者随机分成多西他赛或者继续 CVAP 化疗 4 个疗程, 然后进行手术^[12]。结果表明: 对于初始治疗有效的患者, 换成多西他赛后 pCR 率从 15% 增加到 31%, 也就是说, 原方案有效的患者, 换成其他方案后可能更有效; 而 CVAP 失败的患者, 即使换成多西他赛, pCR 率仍只有 2%, 这与 Gepartrio 的结果也是一致的。而且, Aberdeen 试验还发现, CVAP 初始治疗有效的患者, 如果继续原方案进行新辅助化疗, 总体有效率仅 64%, 而且 3.5% 的患者甚至肿瘤进展 (progression disease, PD), 也就是说, 1/3 初始治疗有效的患者, 如果继续原方案治疗将会变成无效, 甚至出现 PD。上述两个前瞻性研究用确凿的数据证实: 新辅助化疗的体内药敏试验在临床实践中是行不通的^[13]。

7 新辅助化疗可以避免过度化疗, 避免无效化疗?

辅助化疗的劣势在于不存在靶病灶, 疗效评估困难, 而这正是新辅助化疗的优势。但是之前的分

析已经表明: 新辅助化疗的药敏试验并不能指导临床避免低效或者无效的化疗方案。事实上, 新辅助化疗比辅助化疗更具有盲目性。首先, 术前取材可能不具有代表性, 且淋巴结状态和脉管瘤栓情况不明, 从而导致术前诊断误差; 其次, 为了追求有效率, 新辅助化疗通常都采用蒽环类药物 + 紫杉类药物联合方案, 对于部分预后较好的患者以及以导管内癌为主的肿瘤造成过度治疗; 再次, 新辅助化疗改变了肿瘤的原始信息, 影响预后判断和后续治疗方案的选择。而辅助化疗能获得更准确的病理分期及肿瘤生物学特征, 制定更加个体化的治疗策略。

8 新辅助化疗需要用足疗程, 才能达到目的?

对于新辅助化疗的疗程, 目前还有许多争议, 有些学者认为新辅助化疗需要 6~8 个疗程, 甚至更长, 才能达到目的。乳腺癌治疗的目的应该是提高生存率和改善生活质量。之前提到的 GeparTrio 试验对这个问题也进行了研究^[11]。在 GeparTrio 试验中对 2 个疗程 TAC 有效者随机分成 2 组, 分别继续 4 个疗程的 TAC 或者延长至 6 个疗程, 来确定用更多的疗程能否提高 pCR 率或者保乳率。研究结果表明: 延长新辅助化疗的疗程并没有提高 pCR 率和保乳率, 反而增加了化疗毒副作用, 影响患者的手术及术后恢复。对于新辅助化疗能获得 pCR 的患者, 即使术前的疗程不足而没有达到 pCR, 在术后的辅助化疗中, 同样也能从化疗中获得相同的疗效。然而, 不必要的延长疗程, 可能导致一部分开始对化疗敏感的肿瘤细胞出现继发耐药, 使本来已经缩小的肿瘤再次长大, 甚至失去手术机会。新辅助化疗的目的不是 pCR, 而是为了提高手术切除率, 提高保乳率, 所以, 一旦肿瘤缩小到可以手术或者保乳的程度, 就应该停止新辅助化疗进行手术, 在术后的辅助化疗中继续完成疗程。

9 新辅助化疗的效果与辅助化疗没有差别, 所以可以选择新辅助化疗?

虽然新辅助化疗和辅助化疗的 DFS 和 OS 没

有差别,但是对于患者个体来说,一旦新辅助化疗后 PD,就会失去保乳或者手术机会,早期乳腺癌就会变成局部晚期,甚至出现转移,而且不必要的新辅助化疗增加了病理分期及后续治疗的复杂性。不伤害是《希波克拉底誓言》中最首要和最基本的原则,既然与术后化疗相比,患者不可能获益,为何还要承担失去保乳或手术机会、延误治疗的风险?而且,目前医患关系紧张,“举证倒置”,对于早期可手术乳腺癌,一旦新辅助化疗过程中肿瘤进展,甚至出现转移,如何“举证”?尤其对于基层医院,盲目地进行新辅助化疗可能带来的法律问题,也需要引起高度重视。

10 新辅助化疗是比较两种不同治疗方案的最好手段?

乳腺癌治疗的终极目标应该是提高 OS,但是 OS 的随访需要十几年甚至几十年的时间,耗时太长,成本太大。在辅助化疗中可以用 DFS 作为 OS 的替代指标,但 DFS 的数据也需要数年的随访。在新辅助化疗中,pCR 可作为 OS 的替代指标,而 pCR 数据几个月即可获得,大大提高了效率,节约了成本。这些优势条件使新辅助化疗成为筛选治疗手段的最佳试验场。但是,仍有一些问题需要引起重视。首先,作为临床试验,必须通过伦理委员会的同意,进行风险告知,并获得患者的知情同意书。其次,并非所有获得 pCR 的患者都不会复发,也并非所有没有 pCR 的都会复发,所以,pCR 不能取代 OS,新辅助化疗筛选出来的治疗方案还需长期随访的 OS 结果来确认。

综上所述,新辅助化疗的适应证应该是:①不可手术的局部晚期乳腺癌,用于提高切除率;②可手术的早期乳腺癌,患者有强烈的保乳意愿,除了肿瘤大小外,其他条件均符合保乳标准,用于提高保乳的成功率;③设计严谨,符合正规程序的临床试验。这也是目前最新的 NCCN 指南和 St Gallen 共识中关于新辅助化疗的原则。对于新辅助化疗,人们必须保持清醒的头脑,严格遵循原则,不要滥用,不要让能手术的失去手术机会,不要让能保乳

的失去保乳机会。

【参考文献】

- [1] Mieog JS, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10: 1423-1434.
- [2] Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer[J]. Cancer Res, 1992, 52: 2127-2137.
- [3] 孙强, 周易冬, 黄汉源, 等. 新辅助治疗在局部晚期乳腺癌中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30: 283-285.
- [4] 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: 778-785.
- [5] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a Meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 188-194.
- [6] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 814-819.
- [7] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006[J]. Ann Oncol, 2007, 18: 1927-1934.
- [8] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel[J]. Cancer, 2010, 116: 1184-1191.
- [9] 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: 1275-1281.
- [10] Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice[J]. Cancer Res, 1989, 49: 2002-2004.
- [11] von Minckwitz G, Kummel 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: 542-551.
- [12] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel[J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 1456-1466.
- [13] Esteva FJ, Hortobagyi GN. Can early response assessment guide neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 521-523.