

2 种新辅助化疗方案对可手术三阴性乳腺癌的临床疗效及其与 *BRCA1* 基因的相关性研究

陈淑如, 方勤, 陈晓越(惠州市中心人民医院乳腺外科, 广东 惠州 516001)

摘要:目的 对比分析不同新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)方案在可手术三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中的临床疗效、预后及安全性, 并探讨其与乳腺癌易感基因 *BRCA1* 之间的关系。方法 选取 2014 年 1 月—2016 年 8 月惠州市中心人民医院收治的 120 例接受可手术 TNBC 患者作为研究对象, 参考随机数字表法将其分为 2 组: TP(多西他赛+卡铂)组和 TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)组, 每组 60 例。术前, 所有患者均给予 NACT, TP 组给予多西他赛和卡铂; TAC 组给予多西他赛、多柔比星及环磷酰胺; 术后, 采用基因芯片法检测所有患者肿瘤组织 *BRCA1* 突变情况, 并对所有的患者进行随访 3 年。对比 2 组临床疗效、预后并分析其与 *BRCA1* 突变及不良反应的关系。结果 与 TAC 组比较, TP 组病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率及总有效率(overall rate, ORR)比例明显升高($P<0.05$); 2 组间 3 年的无病生存期(disease-free survival, DFS)和无病生存率无明显差异; 120 例可手术 TNBC 患者中, *BRCA1* 突变组为 14 例, *BRCA1* 野生组 106 例; 与 *BRCA1* 野生组比较, *BRCA1* 突变组 pCR 及 ORR 比例均升高($P<0.05$); *BRCA1* 突变组 3 年 DFS 和无病生存率分别为(38.34±1.48)个月和 85.7%; *BRCA1* 野生组 3 年 DFS 和无病生存率分别为(34.50±0.62)个月和 82.1%, 2 组 DFS 和无病生存率无明显统计学意义; 与 TAC 组比较, TP 组 3~4 级血液学毒性和肝功能损伤发生率明显降低, 胃肠道功能发生率有所升高($P<0.05$); 但白细胞减少、肾功能损伤发生率比较中差异无统计学意义。结论 TP 方案与 TAC 方案治疗相比, 能有效提高可手术 TNBC 患者疗效, *BRCA1* 突变组临床疗效更高, 但不能提高无病生存率, 且未增加患者的安全风险, 对临床治疗具有指导意义。

关键词: 新辅助化疗; 可手术三阴性乳腺癌; 临床疗效; *BRCA1* 基因; 相关性研究

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)24-3009-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.24.012

引用本文: 陈淑如, 方勤, 陈晓越. 2 种新辅助化疗方案对可手术三阴性乳腺癌的临床疗效及其与 *BRCA1* 基因的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 3009-3013.

Study on Clinical Efficacy of Two Neoadjuvant Chemotherapy Regimens on Operable Triple Negative Operative Breast Cancer and Its Correlation with *BRCA1* Gene

CHEN Shuru, FANG Qin, CHEN Xiaoyue(Department of Breast Surgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the clinical efficacy, prognosis and safety of different neoadjuvant chemotherapy (NACT) regimens in operable triple negative breast cancer(TNBC) and to explore its relationship with breast cancer susceptibility gene *BRCA1*. **METHODS** A total of 120 patients with operable TNBC admitted to Huizhou Central People's Hospital from January 2014 to August 2016 were enrolled as research subjects in the study. They were divided into two groups according to the random number table: TP(docetaxel+carboplatin) group and TAC(docetaxel+doxorubicin+cyclophosphamide) group, 60 cases in each group. Before surgery, all patients were given NACT, TP group was given docetaxel and carboplatin; TAC group was given docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide; after surgery, gene chip method was used to detect mutation of tumor tissue *BRCA1* in all patients. All patients were followed for 3 years. The clinical efficacy and prognosis of the two groups were compared and analyzed for their relationship with *BRCA1* mutation and toxic side effects. **RESULTS** Compared with the TAC group, the proportion of pathological complete response(pCR) rate and overall rate(ORR) in the TP group was significantly higher($P<0.05$). There was no significant difference in disease-free survival(DFS) and disease-free survival between the two groups for 3 years. In 120 cases of operable TNBC patients, there were 14 cases in *BRCA1* mutation group and 106 cases in *BRCA1* wild group. Compared with *BRCA1* wild group, the proportion of pCR and ORR in *BRCA1*

基金项目: 惠州市医疗卫生类科技计划项目(2017Y013)

作者简介: 陈淑如, 女, 副主任医师

Tel: 13902328685

E-mail: chenxun17@163.com

mutation group increased($P<0.05$). The 3-year DFS and disease-free survival rates of the *BRCA1* mutation group were (38.34 ± 1.48) months and 85.7%, respectively. The 3-year DFS and disease-free survival rates of the *BRCA1* wild group were (34.50 ± 0.62) months and 82.1%, respectively. There was no significant difference in DFS and disease-free survival rates between the two groups. Compared with the TAC group, the incidence of hematological toxicity and liver function damage in grades 3–4 of TP group was significantly decreased, and the incidence of gastrointestinal function was increased($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of leukopenia and renal dysfunction. **CONCLUSION** Compared with TAC regimen, TP regimen can effectively improve the clinical efficacy of operable TNBC patient. The *BRCA1* mutation group has higher clinical efficacy, but it can not improve disease-free survival rate, and does not increase the safety risk of patients. It has guiding significance for clinical treatment.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy; operable triple negative breast cancer; clinical effects; *BRCA1* gene; correlation study

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)作为乳腺癌的一种特殊亚型,其雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor 2, HER2)表达均为阴性,侵袭率、复发率、死亡率高,预后差^[1]。对现有的内分泌及分子靶向治疗不敏感,是国际上治疗TNBC的难题和研究热点。化疗是目前治疗TNBC的主要方法,相比于其他乳腺癌, TNBC化疗敏感性高,可获得更高的病理学完全缓解(pathological complete response rate, pCR)率^[2]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)是首先进行全身化疗,然后进行局部治疗后完成全程化疗的方法,目前已经成为乳腺癌治疗的主要方法之一^[2-3]。TP(多西他赛+卡铂)方案较TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)方案(NACT标准方案)的主要区别是在蒽环类与紫杉类药物基础上添加铂类药物,在临床上应用广泛,近年来研究显示TNBC患者进行NACT标准方案中添加铂类药物的方案明显优于不含铂类方案^[4-5]。本研究拟对106例临床诊断为TNBC患者进行TP和TAC 2种方案治疗,探讨其临床疗效、预后并分析其与*BRCA1*突变关系,为TNBC患者NACT治疗方案提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2014年1月—2016年8月到惠州市中心人民医院就诊的可手术TNBC患者120例,随机分组,TP组和TAC组分别为60例。TP组,年龄24~63岁, TAC组60例,年龄23~64岁。2组患者、年龄、肿瘤原发病灶-淋巴结-远处转移(TNM)分期及远处转移等一般资料比较差异无统计学意义。入组标准:①乳腺肿块穿刺活检确诊为TNBC的患者;②肿物>2 cm、无远处转移;③年龄<65岁,

无化疗禁忌,无其他肿瘤病史,WHO体力状态分级0~2分。收集所有入组患者相关临床资料,均行*BRCA*基因检测。本研究中,对所有入组患者在每疗程后进行项目风险评估,如患者病情进展,需立即退出试验,行手术治疗或更换方案化疗。如病情稳定或缓解,则可完成6程化疗后再行乳腺癌手术。在研究进行过程中,为保障入组患者的安全及利益,需严格把握试验终止标准。试验终止标准:①疗效不佳:每次化疗后评估疗效,出现局部进展或远处转移;②出现不能耐受的不良反应:患者出现不能耐受的不良反应,患者已有2次减量且由于不良反应需要进行第3次减量;③依从性差;④患者要求终止试验;⑤研究者认为继续研究并非对患者最有益。所有患者均知情并签署知情同意书,本研究经惠州市中心人民医院伦理委员会批准同意(批件编号:170520101743128)。

1.2 化疗方案

2种不同NACT: TP方案(多西他赛 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +卡铂AUC6); TAC方案(多西他赛 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +多柔比星 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +环磷酰胺 $500\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$), 2种方案均以21 d为1个周期,共治疗6个周期。所有患者NACT治疗的同时给予抗过敏、重组粒细胞刺激因子升白细胞等对症治疗;用药前后均行血常规化验;根据患者疗效情况择期行外科手术并治疗并进行肿瘤活检,采用基因芯片法检测*BRCA1*基因突变情况。

1.3 疗效标准

化疗前后进行乳腺钼靶检查及超声检查进行疗效评估,根据实体瘤治疗疗效评价(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)标准对乳腺原发病灶进行比较^[6]: pCR:全部病灶消失,原发癌灶及区域淋巴结均未见残留浸润性癌细

胞。部分缓解(partial response, PR): 病灶缩小 $\geq 30\%$, 至少持续 4 周; 疾病进展(prog-ressive disease, PD): 出现新病灶或病灶增加 $\geq 20\%$; 疾病稳定(stable disease, SD): 病灶直径总和和缩小或增加, 介于 PR 和 PD 之间。总有效率(overall rate, ORR)=(pCR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。无病生存期(disease-free survival, DFS): 从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。无病生存率: 未复发人数/总例数 $\times 100\%$ 。主要观察指标: pCR、ORR 以及 *BRCA1* 基因突变情况, DFS 和无病生存率, 不良反应指标(白细胞减少、3~4 级血液学毒性、肝肾功能损伤、胃肠道功能)。评定标准: 白细胞减少症为外周血白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 按 WHO 评定 3~4 级血液学毒性为 3~4 级血小板减少($< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)和 3~4 级中性粒细胞减少($< 1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$); 肝肾功能受损: 表现为消化功能的异常、食欲减退、油腻、恶心、呕吐、黄疸、肝区疼痛等症状, 出现转氨酶异常(ALT 或 $AST > 40 U \cdot L^{-1}$), 胆红素异常及白蛋白异常等指标异常; 肾功能损伤出现恶心、呕吐、乏力、水肿、少尿等临床症状, 血尿素氮、血肌酐及内生肌酐清除率等指标异常; 胃肠道功能出现腹胀、恶心、呕吐、便秘或腹泻等临床症状, 且胃肠道功能 APACHE II 评分 ≥ 1 分为胃肠道功能受损。

1.4 病例随访

与患者建立密切联系, 从接受治疗随访至 2019 年 7 月 1 日, 记录患者各项临床资料和指标, 包括疾病复发时间及生存时间等信息, 治疗前后行乳腺彩超评价病灶的变化。

1.5 统计分析

运用 SPSS 22.0 统计软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 定性资料以频数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床近期疗效

患者分别完成 TP 和 TAC 方案治疗后, TP 组中, pCR 患者 35 例, PR 患者 17 例, PD 患者 2 例, SD 患者 6 例; TAC 组中, pCR 患者 24 例, PR 患者 16 例, PD 患者 3 例, SD 患者 17 例; TP 组 pCR(58.3% vs 40.0%)、ORR(86.7% vs 66.7%)高于 TAC 组($P < 0.05$), 结果见表 1。

表 1 TP 组与 TAC 组患者近期临床疗效($n=60$)

Tab. 1 Short-term clinical efficacy of patients in TP group and TAC group($n=60$)

组别	pCR	PR	PD	SD	ORR
TP 组	35(58.3)	17(28.3)	2(3.3)	6(10.0)	52(86.7)
TAC 组	24(40.0)	16(26.7)	3(5.0)	17(28.3)	40(66.7)
χ^2 值	4.034	0.042	0.209	6.508	6.708
<i>P</i> 值	0.045	0.838	0.648	0.011	0.001

2.2 预后随访分析

2 组患者全程中位随访时间为 3 年, TP 组患者中, 有 10 例出现复发转移, DFS 为(38.57 \pm 1.86)个月, 其无病生存率为 83.3%; TAC 组患者 DFS 为(36.55 \pm 2.35)个月, 有 12 例出现复发转移, 其无病生存率为 80%, 2 组差异无统计学意义。术后, *BRCA1* 基因检测, *BRCA1* 突变组 14 例, *BRCA1* 野生组 106 例, 接受 TAC 和 TP 方案治疗, 与 *BRCA1* 野生组比较, *BRCA1* 突变组 pCR 及 ORR 比例均升高(78.5% vs 45.3%, 100% vs 73.6%)($P < 0.05$); *BRCA1* 突变组 3 年 DFS 为(38.34 \pm 1.48)个月, 有 2 例出现复发转移, 其无病生存率为 85.7%; *BRCA1* 野生组 3 年 DFS 为(34.50 \pm 0.62)个月, 有 19 例出现复发转移, 其无病生存率为 82.1%, 差异无统计学意义。结果见表 2~3。

表 2 TP 组与 TAC 组患者无病生存期和无病生存率($n=60$)

Tab. 2 Disease-free survival and disease-free survival rates of patients in TP group and TAC group($n=60$)

指标	DFS/月	无病生存率/例(%)
TP 组	38.57 \pm 1.86	50(83.3)
TA 组	36.55 \pm 2.35	48(80.0)
<i>t</i> / χ^2 值	1.369	0.222
<i>P</i> 值	0.267	0.637

表 3 *BRCA1* 突变组和 *BRCA1* 野生组 pCR、ORR 及 DFS 和无病生存率

Tab. 3 pCR, ORR, DFS and disease-free survival rates of *BRCA1* mutation group and *BRCA1* wild group

指标	PCR/例 (%)	ORR/例 (%)	DFS/月	无病生存率/例(%)
<i>BRCA1</i> 突变组($n=14$)	11(78.5)	14(100)	38.34 \pm 1.48	12(85.7)
<i>BRCA1</i> 野生组($n=106$)	48(45.3)	78(73.6)	34.50 \pm 0.62	87(82.1)
<i>t</i> / χ^2 值	5.483	4.824	2.687	0.002
<i>P</i> 值	0.019	0.028	0.213	0.968

2.3 不良反应

与 TP 组比较, TAC 组化疗后不良反应与化疗药物相关的 3~4 级血液学毒性和肝功能损伤发生率明显降低, 胃肠道功能发生率有所升高($P <$

0.05); 但白细胞减少、肾功能损伤发生率比较差异无统计学意义, 结果见表 4。

表 4 TP 组与 TAC 组患者不良反应发生情况($n=60$)

Tab. 4 Adverse reactions of patients in TP group and TAC group($n=60$)

指标	白细胞减少	3~4 级血液学毒性	肝功能损伤	肾功能损伤	胃肠功能反应
TP 组	12(20.0)	5(8.3)	15(25.0)	3(5.0)	16(26.7)
TAC 组	14(23.3)	13(21.7)	26(43.3)	5(8.3)	7(11.7)
χ^2 值	0.196	4.183	4.483	0.536	6.818
P 值	0.443	0.041	0.034	0.046	0.009

3 讨论

TNBC 是乳腺癌中最具有侵袭性的亚型, 占有乳腺癌的 10%~20%, 复发风险高, 死亡率高, 生存期短^[7]。TNBC 患者不能受益于内分泌及分子靶向治疗, 但对化疗药物敏感, 而 NACT 已成为 TNBC 的主要治疗方法, 通过消灭肿瘤细胞, 减小癌灶范围, 提高手术根治率, 并消除潜在的微小转移灶, 减少术后复发风险, 同时可通过对每次化疗后的肿瘤缩小程度进行疗效评估, 用以指导后续的化疗方案^[2]。因此, NACT 治疗对 TNBC 患者发挥着重要的作用。

基于既往大量临床试验结果, 蒽环类与紫杉类药物(如多西他赛、多柔比星)联合用药可作为 TNBC 的 NACT 治疗的常规方案。卡铂是一种细胞周期非特异性铂类药物, 主要作用机制是 DNA 双链间发生交联, 阻断 DNA 复制和转录, 抑制 DNA 的合成, 最终引起细胞凋亡^[8]。TNBC 患者对 DNA 损伤的卡铂尤为敏感, 有证据提示在标准化疗方案中添加卡铂可提高 TNBC 患者的 pCR 率^[9-11], 但不能提高非 TNBC 患者的 pCR 率^[11]。来自美国 MD Anderson 肿瘤中心的一项大型回顾性研究, 共纳入 1 118 例乳腺癌患者接受 NACT 治疗, 在 TNBC 患者中 pCR 率达 22%, 在非 TNBC 中仅达 11%^[12]。针对 TNBC 患者, 国外的一项 GeparSixto II 期临床试验数据分析显示, 卡铂能提高 TNBC 患者 pCR 率, 从 36.9%显著提高至 53.2%^[11]。另外一项类似的 CALGB40603 研究发现, 紫杉醇联合多柔比星和环磷酰胺标准化疗的 pCR 率为 44%, 但添加卡铂后 pCR 率为 60%^[5]。由此可见, TNBC 在 NACT 治疗中蒽环类药物联合卡铂治疗具有协同作用, 能提高 TNBC 患者的临床疗效。在有关 TNBC 的长期生存期分析中, 一项意大利医学肿瘤学协会(AIOM)乳腺癌指南提出向 TNBC

的蒽环类/紫杉类新辅助化疗中添加铂类能够明显改善 TNBC 患者的 pCR 率, 但长期随访结果显示其对长期生存期并无明显影响, 即 2 种辅助化疗治疗后的 DFS、无事件生存期(event-free survival, EFS)和总生存时间(overall survival, OS)并无显著差异性^[13]。且 TNBC 患者达到 pCR 者, 生存及预后情况较未获得 pCR 者好, 其复发风险低^[2,13]。基因突变亦与 pCR 率显著相关, 最新研究表明, BRCA 突变患者(BRCA1 和 BRCA2 突变型)能够获得更高的 pCR 率^[13-14], 但免疫组化的亚组数据分析显示, BRCA 突变或野生型患者与 DFS 并无明显相关性^[4]。在另一项 GeparQuinto III 期长期随访研究结果表明, BRCA 突变者的 pCR 率明显高于野生型患者, 但是 2 组间的 DFS 无显著差异。但进一步亚组分析表明, BRCA 突变者是否达到 pCR 状况对 DFS 并无显著差异, 而野生型患者是否达到 PCR 状况对 DFS 有显著差异^[15]。

基于以上理论, 在本研究中, 对 TNBC 患者进行 2 种 NACT 方案治疗, 即含卡铂的 TP 方案和标准化疗的 TAC 方案, 通过对比研究, TP 组 pCR、ORR 显著高于 TAC 组, 与 TAC 组比较, TP 组 3~4 级血液学毒性和肝功能损伤发生率明显降低, 胃肠道功能发生率有所升高, 这与既往大型研究一致^[9-11]。本研究中 TP 方案中加卡铂治疗后的 pCR、ORR 率显著提高, 表明 TNBC 患者对 TP 方案辅助化疗更为敏感, 且未增加不良反应风险发生率, 可以应用于 TNBC 患者的 NACT 治疗中。由于不同患者对化疗的敏感性存在个体化差异, 而 BRCA1 基因是一种抗肿瘤基因, 在细胞应激反应中通过 DNA 的损伤修复发挥着重要作用, 调节细胞的生长周期^[13-14]。研究中发现 BRCA1 突变组中临床疗效佳, 考虑 BRCA1 突变, 对铂类等细胞毒性药物具有更高的敏感性, 通过与 DNA 双链交联, 阻滞 DNA 复制转录引起肿瘤细胞死亡^[8]。本次研究还报道了该试验中 TNBC 患者随访 3 年中 DFS 和无病生存率的结果, TP 和 TAC 组、BRCA1 突变组及野生组间的 DFS 和无病生存率均无明显差异, 结果提示 NACT 治疗对 TNBC 短期的无病生存率是无影响, 本研究与既往 GeparQuinto III 期研究中比较^[15], 均表明了野生型 BRCA1 基因能获得更高的 pCR 率, 但本研究中发现野生型 BRCA1 基因并不能获得更高的 DFS 和无病生存率, 可能归因于样本量小及随访时间较短

无法观察到 2 组间的差异性。目前, 免疫治疗是近年来治疗乳腺癌患者的热点, 而化疗可改善免疫微环境, 增强调节性 T 细胞及树突状细胞的活化, 关于免疫治疗联合化疗方案治疗早期 TNBC 患者的疗效今后仍需进一步探讨, 以期对不同患者采取精准化治疗方案。

本研究存在以下局限性: ①术前穿刺活检标本量小, 对病理标本免疫组化可能存在影响, 建议 B 超引导下穿刺活检, 提高穿刺成功率及阳性标本量; ②亚组分析病例数较少, 未来需要开展扩大样本研究证实该亚组分析结果; ③本研究随访时间短, 尚不能观察 2 种方案在 TNBC 患者治疗的远期生存率和控制肿瘤细胞复发转移方面的差别, 这将在后续的随访中进一步观察研究。

综上所述, 采用多西他赛、卡铂的 TP 方案治疗 TNBC 患者的近期临床疗效优于采用环磷酰胺多西他赛、多柔比星和环磷酰胺的 TAC 标准治疗方案, 而 *BRCAl* 基因突变患者临床疗效更好, 且治疗中未增加不良反应的发生率, 但不能提高 3 年的无病生存率, 为 TNBC 患者个体化治疗方法提供了新的理论依据与理论基础, 对 TNBC 患者的治疗具有重要的指导意义。

REFERENCES

- [1] TANG Q, OUYANG H, HE D X, et al. MicroRNA-based potential diagnostic, prognostic and therapeutic applications in triple-negative breast cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2800-2809.
- [2] LIEDTKE C, RODY A. New treatment strategies for patients with triple-negative breast cancer [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(1): 77-84.
- [3] XU Y, GAO X. Influence of the medication administration sequence of docetaxel and epirubicin on the therapeutic effect during chemotherapy for breast cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(6): 745-747.
- [4] VON MINCKWITZ G, LOIBL S, SCHNEEWEISS A, et al. Abstract S2-04: Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) [C]. *General Session Abstracts. American Association for Cancer Research*, 2016, 76(4 supplement): S2-04.
- [5] SIKOV W M, BERRY D A, PEROU C M, et al. Abstract S5-01: Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance) [C]. *General Session Abstracts. American Association for Cancer Research*, 2013: S5-01.
- [6] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] DI COSIMO S, LA VERDE N, MORETTI A, et al. Neoadjuvant eribulin mesylate following anthracycline and taxane in triple negative breast cancer: Results from the HOPE study [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220644. Doi:10.1371/journal.pone.0220644.
- [8] LIU S Z. Analysis of curative effects by carboplatin-based and non-carboplatin-based chemotherapy regimens in neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer [J]. *China Pract Med*(中国实用医药), 2017, 12(12): 120-122.
- [9] HAHNEN E, LEDERER B, HAUKE J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1378-1385.
- [10] 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.
- [11] WALSH E M, SHALABY A, O'LOUGHLIN M, et al. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 1-13.
- [12] ZHANG B, WANG K. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson Cancer Center experience [J]. *Women's Oncol Rev*, 2004, 4(3): 225-227.
- [13] DIECI M V, DEL MASTRO L, CINQUINI M, et al. Inclusion of platinum agents in neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer patients: Development of GRADE (grades of recommendation, assessment, development and evaluation) recommendation by the Italian association of medical oncology (AIOM) [J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1137. Doi: 10.3390/cancers11081137.
- [14] SHIMOMURA A, YONEMORI K, YOSHIDA M, et al. Gene alterations in triple-negative breast cancer patients in a phase I/II study of eribulin and olaparib combination therapy [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(10): 1386-1394.
- [15] UNTCH M, VON MINCKWITZ G, GUNTER, GERBER B, et al. Survival analysis after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the geparquinto (G5) study (GBG 44) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13): 1308-1316.

收稿日期: 2019-08-24
(本文责编: 李艳芳)