

乳腺癌新辅助化疗疗效评价方法进展

吴家豪¹, 何劲松², 倪勇², 王先明²

Evaluation methods for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Jia-Hao Wu¹, Jing-Song He², Yong Ni², Xian-Ming Wang²

[Abstract] With the widespread clinical application of neoadjuvant chemotherapy, it has become an essential part of combination therapy for patients with breast cancer. However, a rapid, accurate, and effective approach for assessing the therapeutic efficacy of neoadjuvant chemotherapy is unavailable. Routine physical examinations cannot provide effective clinical evaluation. Although imaging techniques play an important role in evaluating the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy, this is limited because it only detects morphologic changes. Blood oxygen detection for breast diseases is an emerging diagnostic technique that has distinctive merit in assessing the efficacy of chemotherapy. Biologic markers are becoming more important in assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer. This review summarizes the principles and the current applied practice of these approaches to evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer.

Key words: Breast neoplasm, neoadjuvant chemotherapy, therapeutic efficacy evaluation

【摘要】 随着新辅助化疗在乳腺癌临床治疗中的广泛应用,新辅助化疗已成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分。对于新辅助化疗疗效评价一直缺乏较为及时、准确、有效的方法,常规的体格检查已不能满足临床疗效评价的需要。不断发展的影像学技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中起重要作用,但只能检测肿瘤形态学改变,存在一定局限性。乳腺血氧功能检测是新近发展的一项新技术,在评估化疗疗效方面有其独到之处,肿瘤生物学标志物因其肿瘤的特异性,在评价新辅助化疗疗效中也越来越重要。本文综述各种方法在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中的原理及应用现状。

关键词: 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 疗效评价

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-467X(2010)02-0240-05

1. 广州医学院研究生院,

广东 广州 510182

2. 深圳市第二人民医院普外科,

广东 深圳 518035

1. Graduate School of Guangzhou Medical College,

Guangzhou, Guangdong 510182,

P. R. China

2. Department of General Surgery,

The Second People's Hospital of

Shenzhen,

Shenzhen, Guangdong 518035,

P. R. China

通讯作者: 王先明

Correspondence to: Xian-Ming Wang

Tel.: 86.755.83366388-8287

Fax: 86.755.83210011

Email: wxm60@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-05-04

接受日期: 2009-08-11

乳腺癌是我国女性常见的恶性肿瘤,其发病率、死亡率近期均有上升趋势。随着新辅助化疗在乳腺癌临床治疗中的广泛应用,新辅助化疗已成为乳腺癌综合治疗的重要组成部分。如何评价新辅助化疗的疗效,是目前临床研究的重要课题。本文就目前评价新辅助化疗疗效的方法进行综述。

1 新辅助化疗概念及临床意义

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)又称术前化疗

(preoperative chemotherapy),是指对局部晚期恶性肿瘤患者进行手术治疗前的全身性、系统性细胞毒性药物治疗。随着乳腺癌保乳手术的广泛应用,目前新辅助化疗已常用于乳腺癌术前降期,缩小原发肿瘤以达到保乳手术的目的^[1]。同时,新辅助化疗还具有以下特点:控制和杀灭全身微转移癌、亚临床播散病灶;作为体内化疗敏感试验,了解癌细胞对化疗药物的敏感程度,指导术后辅助化疗等。

2 乳腺癌新辅助化疗疗效评价方法的临床应用现状

目前,临床上对乳腺癌新辅助化疗的疗效评价主要通过临床评价和病理组织学评价。临床评价的主要依据是临床触诊、影像学测量。临床触诊比较新辅助化疗前后肿瘤的大小,受施诊医师临床经验等主观因素影响,易致疗效评估出现偏差,且对较深病灶不易估计,存在不能准确评估疗效之弊。病理学检查作为评价化疗后肿瘤反应的金标准,诊断准确性强,但须在新辅助化疗结束及手术后进行,获得疗效结论较晚,不能及时了解化疗药物敏感性,难以适时调整化疗方案,容易错失调整方案最佳时机。近年来主张采用影像学检查评估疗效,影像学检查具有无创、便捷、可重复监测等优点,越来越被医生和患者所接受。

目前临床上评价化疗疗效的影像学检查方法主要包括钼靶X线、高频彩超、PET/CT及核磁共振检查等。这些检查从不同方面对新辅助化疗前后肿瘤的改变进行描述、测量及评价,各具优势。近年来乳腺血氧功能测定技术逐渐发展,目前主要应用于乳腺癌筛查。基于其有效评价乳腺肿瘤血氧功能,以及乳腺癌的血管依赖性原理,或将成为新的有效技术应用于乳腺癌新辅助化疗疗效的评价。生物学肿瘤标志物的检测从基因分子水平了解肿瘤变化,也可作为乳腺癌新辅助化疗疗效评估的生物学评价指标。

2.1 钼靶X线检查

乳腺钼靶X线是乳腺癌筛查的重要影像学检查方法,其操作简便、费用低廉、诊断正确性高,而且对乳腺癌的“早发现、早诊断”有很大的实用价值。乳腺癌在钼靶X线上的特征,直接征象有肿块或结节影、局限性致密浸润、毛刺和钙化等,而间接征象有局部皮肤增厚或“酒窝征”、乳头凹陷、乳腺结构不良、导管扩张等^[2]。钼靶X线检查存在以下几个方面的问题:(1)高腺体密度会影响它对病灶范围作出正确的判断;(2)微钙化灶的持续存在,易被误认为恶性病灶;(3)很难识别出肿瘤的多发病灶与肿瘤的多中心性,因而

作为新辅助化疗评估的手段有一定的局限性^[3]。

临床上大多数乳腺癌的肿块或结节表现为边界不清、形态不规则、边缘毛刺或星芒状,这是肿瘤细胞向周围浸润的表现。对比新辅助化疗前后钼靶X线可以显示乳腺肿块大小变化、钙化数量减少、癌周浸润征象的改变(模糊肿块变得清晰,毛刺征象的变化),毛刺征象是由于癌周围有纤维组织增生及肿瘤向四周侵犯、扩展所致。毛刺缩短或消失是边缘肿瘤细胞因化疗被杀所致^[4]。通过了解这些X线的直接征象与间接征象变化,我们可以有效地评估新辅助化疗是否有效。刘江等^[4]分析47例乳腺癌新辅助化疗前后钼靶摄像的征象变化,发现肿块变化发生率89.3%(42/47);模糊肿块93.3%(15/16)肿块边缘趋于清晰;肿块周围毛刺90.5%(19/21)变短甚至消失;病灶钙化74.2%(23/31)出现范围、数目、分布上的变化。

2.2 高频彩超

随着我国乳腺癌发病率日益增高,以及彩超作为各级医院常用的检查仪器,目前,运用超声技术诊断早期乳腺癌的研究不断深入。对乳腺良恶性肿瘤进行诊断鉴别,彩超与钼靶X线同为乳腺检查的首选方法,其诊断符合率达92.6%^[5]。近年来用于评价乳腺癌新辅助化疗疗效方面也得到迅速发展。

乳腺癌患者分别于每一疗程新辅助化疗前和术前进行超声检查,采用相同的超声成像条件,同一超声检查医师,测量原发病灶的体积(即:长×高×宽),分析原发灶血流信号,血流动力学方面测量最高血流流速(V_{max})和阻力指数(RI),扫查腋窝淋巴结大小及内部血流变化情况。进行前后对比,参照WHO肿瘤化疗反应标准对新辅助化疗疗效进行评价。

胡军利等^[6]的研究表明,与临床评估、术后病理结果对照分析,高频彩超评估原发肿瘤缓解的总有效率为79.31%,与病理结果(79.31%)相符;而临床评估总有效率为93.10%,高估率为13.79%。认为应用高频超声对乳腺癌新辅助化疗患者进行疗效评估,较

临床评估更方便、准确,有助于临床优化治疗方案。

2.3 PET/CT 检查

正电子发射断层显像(PET)是利用正电子放射性示踪剂显示活体组织器官内生化状态的显像技术。PET与CT的一机化使肿瘤复杂的代谢图像与解剖结构精细图像能够同机融合,从而为肿瘤的诊断提供了更准确的影像资料。

PET/CT以分子水平的代谢变化为显像机制,通过探测肿瘤局部显像剂(^{18}F -FDP)浓聚的多少反映恶性肿瘤细胞摄取外源性葡萄糖的能力,从而来判断肿瘤的良恶性及生物学行为。 ^{18}F 氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)是目前应用最成熟的放射性示踪剂。监测新辅助化疗的疗效及早期发现肿瘤的复发,其最常用的测定方法为最大标准摄取值(maximal standard uptake value, SUV_{max})法,通过比较患者新辅助化疗过程前后 SUV_{max} 的变化,以研究PET/CT在新辅助化疗早期对疗效的预测价值。有文献^[7]报道,PET/CT对新辅助化疗疗效准确率在89%~95%,对淋巴结的阳性和阴性预测值分别为90.9%和73.9%,具有较高诊断价值,但PET/CT检查费用高昂,普通患者无法承担其费用而较少应用于临床。

2.4 核磁共振检查

MRI检查不仅包括常规动态增强检查,还包括近年来发展迅速的磁共振功能成像(functional MRI, fMRI)等。MRI成为评价乳腺癌新辅助化疗的一种新方法,具有以下优势^[8]:(1)诊断乳腺原发浸润性肿瘤具有最高的敏感度,可达98%;(2)MRI对于发现和测量化疗后残留肿块大小的敏感度高;(3)MRI可鉴别残留组织及化疗后引起的纤维增生或坏死,帮助选择新辅助化疗后的适合病例行保乳手术;(4)MRI是当前被认为能查出乳腺癌多灶性病灶和多中心病灶的一种最有价值的检查手段。

常规磁共振检查对肿瘤化疗反应的评价检查指标主要是:(1)通过肿块大小(测量最大径及容积);(2)可疑区域的增强模式、强化程度等指标变化进行判断。fMRI通过提供肿瘤在体内

的生理及生化代谢信息,反映靶向治疗中肿瘤内部的生物学反应,而不仅仅是解剖学影像。其特点在于肿瘤形态学发生变化之前早期评估乳腺癌新辅助化疗的疗效,协助临床制定有效的治疗方案。fMRI 临床研究较成熟的有氢质子磁共振波谱 (proton MR spectroscopy, $^1\text{H-MRS}$),磁共振扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和灌注成像 (perfusion weighted imaging, PWI)。

DWI 通过检测组织中水分子的扩散来观察分析组织结构及内部特征,对新辅助化疗前后肿瘤最大层面积、瘤体的平均信号强度进行测量,准确分辨病灶边界。而且可以先于肿瘤大小变化而通过测量表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值来对乳腺癌新辅助化疗疗效进行早期测量评估。研究表明^[9],治疗前 ADC 值与肿瘤体积的退缩率成负相关,治疗前 ADC 值越小,肿瘤退缩越明显。这与肿瘤分化有关,分化差的肿瘤新陈代谢率高,且肿瘤血供往往较丰富,化疗药物分布较多,故对化疗敏感度较高,肿瘤退缩明显。治疗有效的肿瘤在体积缩小的同时,肿瘤细胞由于治疗而坏死,导致细胞密度降低,而有更多的空间让水分子弥散,ADC 值升高;而治疗无效病例肿瘤体积的增大必定伴有肿瘤细胞的增生,细胞密度增高,以至出现 ADC 值较治疗前无变化,甚至出现下降的现象。提示 ADC 值测量可以作为判断疗效的手段。但 DWI 检查的解剖图像质量及空间分辨率相对较低,难以显示小的病灶,其进一步的技术改进有待深入研究。

MRS 是利用 MRI 和化学移位作用检测活体内代谢和生化信息的一种无创性功能成像技术。Meisamy 等^[10]报道利用 $^1\text{H-MRS}$ 单体素定位技术对乳腺癌新辅助化疗疗效预测的研究,定量测量肿瘤组织内部胆碱含量变化,发现化疗反应组肿瘤总胆碱含量降低,与无反应组之间差异有统计学意义,认为 $^1\text{H-MRS}$ 检测总胆碱含量可以作为预测乳腺癌新辅助化疗疗效的指标。文献^[11]报道其敏感性和特异性分别为 81% 和 85%。

PWI 是一种能评估乳腺癌灶内血流灌注状态的功能成像方法,敏感度和特异度较高,可监测乳腺癌在新辅助化疗的血液动力学变化,辅助提供早期判断疗效的信息。但受扫描范围及图像空间分辨率较差的制约,尚不能单独应用于乳腺疾病的 MRI 诊断,而如能对磁共振灌注成像有关参数进行定量的研究,对化疗早期判断化疗疗效很有潜力,有助于临床及时调整治疗方案^[12]。

2.5 乳腺血氧功能影像检测

乳腺血氧功能影像技术为近年来刚刚发展起来的一种新的乳腺检查技术,该检查是基于近红外光检查的影像学基础上,利用两种红外波长测定乳腺组织的含氧血红蛋白 (OxyHb 简称为血) 及去氧血红蛋白 (DeoxyHb 简称为氧) 的变化,提供可量化的数值,直接体现乳腺组织的代谢状态,评价乳腺肿瘤内生长代谢状况等指标,同时通过近红外光成像了解肿块大小、边界、形态以及肿块与血管有无牵拉关系等。该检查在诊断乳腺肿瘤方面具有无痛、无创、费用低、操作简便、诊断符合率高等特点。目前该检查主要用于乳腺良、恶性肿瘤的筛查,国外有文献^[13]报道利用“扩散光学光谱分析 (DOS)”技术对乳腺癌新辅助化疗疗效进行评价,该技术原理与乳腺血氧功能检测仪相同,不同的是检测指标更广,不仅包括含氧血红蛋白和去氧血红蛋白,还包括水和脂肪的浓度。而含氧血红蛋白和去氧血红蛋白是最主要的检测指标,最能反映乳腺组织代谢及病灶生长变化状况,通过比较其数值变化,了解肿瘤的代谢、萎缩及坏死情况。国内尚无利用该检测方法进行评价乳腺癌新辅助化疗疗效的报道,但笔者正收集该方面病例,测定分析乳腺癌新辅助化疗前后血氧功能的变化,基于乳腺肿瘤局部微循环、组织血氧值变化与肿瘤进展的相关性进行研究,为评价新辅助化疗疗效做出一项新的尝试。

2.6 分子肿瘤标志物

随着免疫学、生物化学、分子生物学、细胞工程学和遗传学研究的发展,学科间的相互渗透,技术上的快速发

展,使肿瘤标志物发展成为继影像诊断、病理诊断之后的肿瘤诊断治疗新的领域,在肿瘤诊断、监测和治疗产生了重大影响。肿瘤标志物系指肿瘤细胞产生的物质或与肿瘤存在密切相关的物质及生物学现象,可以在体液或组织中检测到,能够反映肿瘤的存在、分化程度、预后估计和判断治疗效果等^[3],可分为血清肿瘤标志物和细胞肿瘤标志物两大类。血清肿瘤标志物从静脉血清中提取,可连续动态监测,但其敏感性及其特异性不高,相反,细胞肿瘤标志物有较高敏感性及其特异性,但作为疗效判断指标,缺点就是无法动态观察,两者相结合对肿瘤疗效进行监测较为理想。

2.6.1 血清肿瘤标志物 临床上应用较多的血清标志物主要有胚胎型抗原标志物 CEA、黏蛋白抗原类标志物 CA153。

CEA 是具有人类胚胎抗原决定簇的酸性蛋白,是从结肠腺癌和胎儿肠组织中提取的一种非特异性肿瘤相关抗原,但其特异性较差,除结肠癌外,还可见于乳腺癌、胰腺癌、肺癌等。正常人血清 CEA $<15\text{ }\mu\text{g/L}$ 。CEA 在乳腺癌中敏感性及其特异性不强,张录民等^[14]分析 40 例乳腺癌血清 CEA 含量为 $(21.55\pm 6.96)\text{ }\mu\text{g/L}$,阳性率为 32.5%。血清 CEA 水平可反映乳腺癌的进展程度,Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌的 CEA 阳性率为 13%~24%,而Ⅲ、Ⅳ期阳性率则为 40%~73%^[3]。经过新辅助化疗后肿瘤降期,能否使 CEA 水平随着肿瘤缩小坏死而降低,尚未有临床研究报告资料。

CA153 是一种类黏蛋白膜型蛋白,属乳腺癌相关抗原,包括一个膜区,一个细胞内区和一个富含糖基的细胞外区。当细胞癌变时,细胞膜上蛋白酶和唾液酸酶活性增高,细胞骨架破坏,CA 糖类抗原增多并从癌细胞膜上分离出来^[14],释放入血液而被检出。它对人类乳腺脂肪球膜抗原具有特异性,对乳腺癌细胞膜等片段亦具有特异性,即具有器官和肿瘤两种特异性,是乳腺癌诊断和疗效评价特异性较高的指标,被认为是乳腺癌最佳的肿瘤标志物^[15]。它在早期乳腺癌阳性率较低,Ⅰ期为 0~25%、Ⅱ期 8%~41.7%,在晚期

乳腺癌阳性率较高,Ⅲ期 19%~80%、Ⅳ期 38%~100%,而特异性为 89%~100%^[16]。由于检测方法及试剂生产不一,阳性阈值也不一致,约 25~30 u/mL。研究表明,CA153 阳性患者新辅助化疗后总水平从(45.8±6.3)u/mL 降为(32.5±6.8)u/mL, $t=3.358$, $P<0.05$,新辅助化疗前后总水平比较差异具有统计学意义^[15]。血清 CA153 水平增高与乳腺肿瘤负荷的增加呈正相关。治疗有效,肿瘤负荷减少^[17],CA153 水平下降,CA153 变化基本与临床疗效一致。

除 CEA,CA153 外,血清肿瘤标志物用于乳腺癌的早期诊断及监测的还有 CA125,CA242 等,各项标志物的特异性、敏感性均不高,通过联合检测多项指标,使各指标之间互相弥补各自的缺陷,提高乳腺癌的诊断准确率。

2.6.2 细胞肿瘤标志物 临床上较常检测的细胞肿瘤标志物分为四大类:(1)细胞增生标志物如 Ki-67;(2)激素受体 ER、PR;(3)癌细胞与微循环的作用因子,如 GST、MMP;(4)癌基因及其表达蛋白如 C-erbB-2、p53、BRCA1 和 BRCA2 等。

Ki-67 是一种非组蛋白性核蛋白,半衰期短,存在于 G₀ 期以外的各个增殖周期细胞,与细胞的合成代谢有关。Ki-67 对评价细胞的增殖状态,研究肿瘤的生物行为 and 判断预后具有一定意义。文献报告^[18]经新辅助化疗后 Ki-67 的表达下降与瘤体缩小及周期中癌细胞的数量减少有关,其在残留癌细胞中的表达下降情况对无病生存率是一个较好的预后指标。刘鹏熙等^[19]研究发现 37 例乳腺癌经 2 疗程新辅助化疗,Ki-67 阳性率从 32.4% 下降到 14%。

雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)是乳腺癌最重要的分子生物学标志物,对判断乳腺癌的预后、选择内分泌治疗、化疗及预测疗效方面都具有重要意义。ER 或/和 PR 阴性的病例新辅助化疗总有效率高于阳性。目前国内有关激素受体表达能否预测新辅助化疗的疗效充满矛盾,杨昆宪等^[20]认为新辅助化疗可使 ER 或/和 PR 阳性表达转阴。王利霞等^[21]认为新辅助化疗对激素受体的基因表达作用是下

调其表达。Taucher 等^[22]认为新辅助化疗对 ER、PR 表达无影响。Jain 等^[23]报道新辅助化疗使得 33% 的患者出现 ER/PR 表达的改变。

p53 基因定位于染色体 17p13.1 区,有两种形式,即野生型和突变型。野生型 p53 基因是重要的抑癌基因,参与细胞的增殖与调控,在肿瘤细胞受到外源性刺激诱导细胞凋亡中有极其重要作用,被认为是具有价值的疗效判断因子。突变型 p53 是促癌基因,它能和野生型亚单位形成寡聚复合物而阻止野生型亚单位起作用,阻止野生型 p53 基因抑制肿瘤形成的功能,引起细胞转化、癌变^[24]。由于 p53 的半衰期很短(约 6~21 min),不易检测,能被检测到的均为突变型 p53。由于 p53 基因发生突变,不能有效诱导肿瘤细胞凋亡,导致药物化疗敏感性差。刘瑞磊等^[25]研究 168 例乳腺癌新辅助化疗病例,其中 p53 阳性组化疗有效率为 58.6%,而 p53 阴性组化疗有效率为 83.5%,差异有显著性($P<0.05$),认为 p53 阴性患者化疗效果显著优于 p53 阳性患者。

C-erbB-2 又称 neu 或 HER2,属癌基因,定位于染色体 17p21 区,与上皮生长因子受体基因有同源性,主要参与细胞生长、分化的调节,具有酪氨酸蛋白激酶活性。据报道 C-erbB-2 的阳性率约 20%~30%,新辅助化疗能否改变 C-erbB-2 的表达,同样颇受争议,Taucher 等^[26]认为新辅助化疗对 C-erbB2 的表达无影响,Gregory 等^[27]认为新辅助化疗对 C-erbB2 表达有下降趋势,虽差异无统计学意义,但与肿瘤临床缓解状况密切相关。

细胞肿瘤标志物与肿瘤本身的基因紧密相关,特异性较高,但作为评价新辅助化疗疗效的一种方法,它的缺点就是缺乏灵敏的变化,比如 ER、PR、C-erbB-2 等新辅助化疗后不能使其表达状态发生改变,故无法了解有效的新辅助化疗对肿瘤产生的影响,也就没法通过该标志物来进行评判疗效。而 Ki-67 及 p53 等癌基因与乳腺癌的分化、增殖与预后等密切相关,研究也表明新辅助化疗前后其表达改变存在统计学意义,可以利用其表达水平改

变了解新辅助化疗的疗效。

3 小结与展望

综上所述,各种检查方法各有优势,也有不足。钼靶 X 线观察肿块大小与钙化,但假阴性率较高,对人体有放射损伤,其应用在评价新辅助化疗疗效观察尚且较少;彩超对癌肿及腋窝淋巴的形态特征及血流情况描述较清楚,但受检查医师主观因素影响较大;PET/CT 与 MRI 对疗效的评价准确率高,但费用昂贵,难以普及应用;乳腺血氧功能检查虽暂无疗效评价的研究,应用价值有待考证,但它对血氧功能指标进行无创检查,可以作为影像学检查的补充,不失为一创新性突破,有发展空间。生物学肿瘤标志物种类繁多,虽其敏感性及特异性不高,但也不失为一种与物理检查方法互补技术。

随着乳腺癌综合治疗新理念的不断涌现及应用,迫切需要一种可信、可行、可重复的对化疗药物和治疗方案进行评价的监测技术,即可以对肿瘤大小、血管生长等物理评价,又可对肿瘤生长代谢等功能性评价。寄望未来新辅助化疗疗效的评价方法的发展,从以下几方面:影像学检查间的相互配合,增加疗效判断的准确率;影像学检查与功能性检查相互结合,全面了解肿瘤对化疗的反应;分子生物标志物在疗效评价中的应用。

【参 考 文 献】

- [1] Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Br J Surg, 2005,92(92):14-23.
- [2] 梁海毛,蔡曙耘,肖文依,等. 乳腺癌钼靶 X 线与 MRI 的对比研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2008,15(4):12-15.
- [3] 左文述. 现代乳腺肿瘤学 [M]. 第 2 版. 济南:山东科学技术出版社, 2006. 658-666,956-963.
- [4] 刘江,历玲玲,周韶斌,等. 乳腺癌新辅助化疗前后 X 线征象的变化及意义 [J]. 医学影像学杂志, 2006,16(6):572-574.
- [5] 崔红. 超声检查在乳腺癌诊断中的价值 [J]. 济宁医学院学报, 2008,31

- (2):153.
- [6] 胡军利,向明,陈东风,等. 高频超声检查在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用价值[J]. 山东医药, 2007,47(30):63.
- [7] 贾丽,于金明,王仁本,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 对乳腺癌新辅助化疗疗效预测的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006,13(3):215-217.
- [8] 邱龙华,顾雅佳. 乳腺癌新辅助化疗的 MRI 评价[J]. 国外医学临床放射学分册, 2007,30(4):256-257.
- [9] 顾雅佳,冯晓源,邱龙华,等. DWI 对局部进展期乳腺癌新辅助化疗疗效评价的初步研究[J]. 放射学实践, 2007,22(12):1249-1255.
- [10] Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: Predicting response with in vivo ¹H-MR spectroscopy-a pilot study at 4 T[J]. Radiology, 2004,233(2):424-431.
- [11] Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions[J]. J Natl Cancer Inst, 2002,94(16):1197-1203.
- [12] 汪晓红,彭卫军,沈坤炜,等. fMRI 监测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用[J]. 放射学实践, 2007,22(11):1135-1138.
- [13] Cerussi A, Hsiang D, Shah N, et al. Predicting response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy using diffuse optical spectroscopy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007,104(10):4014-4019.
- [14] 张录民,赵维,刘国津. 乳腺癌患者血清中 CEA 和 CA153 的表达及临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2007,28(4):307-309.
- [15] 代志军,王西京,李步荣,等. 乳腺癌新辅助化疗前后血清 CA15-3 水平变化及其与疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2008,16(7):1158-1160.
- [16] 张品良,邵松. 肿瘤标志物及其临床应用[J]. 山东医药, 2006,46(11):65-67.
- [17] 毕铁强,任长玲,曹明智. P185 蛋白表达与血清 CA153 联合监测在乳腺癌治疗中的意义[J]. 肿瘤基础与临床, 2008,(21)1:26-27.
- [18] Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Relationship between tumor shrinkage and reduction in Ki67 expression after Primary chemotherapy in human breast cancer[J]. Br J Cancer, 2001,85(8):1106-1112.
- [19] 刘鹏熙,陈前军,钟少文,等. 新辅助化疗对乳腺癌 p170、Ki67、p53 的影响[J]. 肿瘤, 2006,26(2):168-170.
- [20] 杨昆宪,唐晓丹,迟昆萍. 乳腺癌患者新辅助化疗前后 ER、PR、Pgp、GST- π 的表达及其相关性[J]. 中国癌症杂志, 2008,18(8):474-476.
- [21] 王利霞,王藩,李曙光,等. 新辅助化疗对乳腺癌雌激素受体表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008,14(2):94-97.
- [22] Taucher S, Rudas M, Gnant M, et al. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2003,10(1):91-98.
- [23] Jain V, Landry M, Levine EA. The stability of estrogen and progesterone receptors in patients receiving preoperative chemotherapy for locally advanced breast carcinoma[J]. Am Surg, 1996,62(2):162-165.
- [24] 王坤,吴一龙,郑登云,等. 用多分子标记物预测新辅助化疗疗效[J]. 肿瘤防治研究, 2008,35(2):118-120.
- [25] 刘瑞磊,吕伟明,卫洪波,等. 乳腺癌 ER、PR、p53、Her-2 表达与新辅助化疗有效率的关系[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2008,2(2):117-120.
- [26] Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Influence of neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2003,82(3):207-213.
- [27] Gregory RK, Powels TJ, Salter J, et al. Prognostic relevance of CerbB2 expression following neoadjuvant chemotherapy in patients in a randomized trial of neoadjuvant versus adjuvant chemoendocrine therapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000,59(2):171-175.

[编辑及校对:林志祥]