

乳癌先導性治療的新思維

文、圖/張景明 張金堅*

澄清醫院中港院區 血液腫瘤科 外科*

前言

早在1894年，將近120年前，美國知名的外科醫師威廉·史都華·豪斯泰德(William S. Halsted)提出了根治性乳房切除術(radical mastectomy)，他認為乳癌癌細胞會規則的依照順序經由淋巴管擴散至周邊的淋巴結，之後再轉移到全身，所以開刀開得越大可以更有機會來控制腫瘤，這個觀念主導了乳癌的手術治療數十年。一直到了1960年代，Bernard Fisher提出了乳癌是「全身性的疾病」(systemic disease)的觀念，他認為許多腫瘤細胞可能在診斷的時候，就已經轉移到身體各處，所以刀開再怎麼大，也不見得有所幫助，於是衍生了術後輔助性化學治療(adjuvant chemotherapy)的發展，以期可以將這些很早便已經轉移到身體各處的少數癌細胞，加以殲滅。而這個觀念也得到臨床試驗的支持，有接受輔助性化學治療的病人，的確比沒有接受輔助性化學治療的病人，可以減少復發率及死亡率。

然而輔助性化學治療的療效是沒辦法很快知道的，以臨床試驗而言，必須藉由觀察有接受以及沒有接受輔助性化學治療的兩組病人，其復發率、存活率等，才能斷定某種輔助性化學治療是否有效，但是常常需要多年甚至是十年以上的觀察。而近年興起的先導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)，便具有可以在短時間觀察藥物是否有效的好處，因為病人還沒開刀，腫瘤還在身上，便可觀察腫瘤的大小來判定是否對藥物有所反應。

常見先導性化療的適應症⁽¹⁾

1. 局部晚期之乳癌而無法手術、腫瘤併發潰瘍或是發炎性乳癌：最早在1970年代，就有人針對這些無法在第一時間手術的病人，先施與先導性化學治療，待腫瘤縮小到可以開刀的時候，再進行乳房切除手術。
2. 希望可以進行乳房保留手術的病人。
3. 腋下淋巴結有轉移，較固定不易移動者：因為先導性化學治療有機會將淋巴結轉為陰性，故有機會接受較不廣泛的淋巴結摘除手術抑或放射治療，然而這點仍有許多爭論。

先導性化學治療與輔助性化學治療優缺點的比較

先導性化學治療與輔助性化學治療孰優孰劣，NSABP B-18試驗⁽²⁾，便比較了術前與術後給予病人4次AC(doxorubicin+cyclophosphamide)，總共收案了1493名病人，收案條件為T1-3, N0-1，平均腫瘤大小為3.5公分。有兩大發現：第一、兩組病人不論是無病存活期(disease free survival, DFS)(HR=0.93, 95% CI, 0.81 to 1.06; $p=0.27$)或是整體存活期(overall survival, OS)(HR=0.99, 95% CI, 0.85 to 1.16; $p=0.90$)是沒有差別的。第二、在先導性化學治療那群病人，若能達到病理完全緩解(pathologic complete response, pCR)則無病存活期和整體存活期都會比沒有達到病理完全緩解還要好(DFS: HR 0.47, $p<0.0001$; OS: HR 0.32, $p<0.0001$)。而在先導性化學治療那群病人，臨床總反應率為78%，其中完全緩解(clinical complete response, cCR)有36%，部分緩解(clinical partial response, cPR)為43%，病理完全緩解率為13%。另外在次族群分析，發現較為年輕的病人接受先導性化學治療會比輔助性化學治療要來的好。

另外EORTC 10902之臨床試驗也是看到類似的結果⁽³⁾。而一個分析9個隨機試驗的統合分析，其結論也差不多，先導性化學治療和輔助性化學治療對於遠處轉移、疾病進展及死亡都沒有差別，唯有局部復發率以先導性化學治療組較多(RR 1.22, 95% CI, 1.04 to 1.43)^(4,5)。

綜合以上，我們可以有個結論，就是先導性化學治療跟輔助性化學治療是一樣有效的，但是乳房保留的機會較高，而局部復發率可能稍高。

大致上，先導性化學治療有以下的優點⁽⁶⁾：

1. 可以使一開始無法手術的病人，在經由治療之後，變成可以手術。
2. 可以減少大範圍的全乳切除，提升乳房保留的機會。
3. 在整個治療過程中，可以觀察其對某種藥物治療的反應，甚至在給予無效的藥物時，可以及時換藥或調整藥物治療，則可以避免接受到無效藥物的副作用。
4. 由於治療過程中，可以觀察到對於腫瘤的療效，這對病人而言，即使深受副作用所苦，會有比較大的動機繼續接受治療。

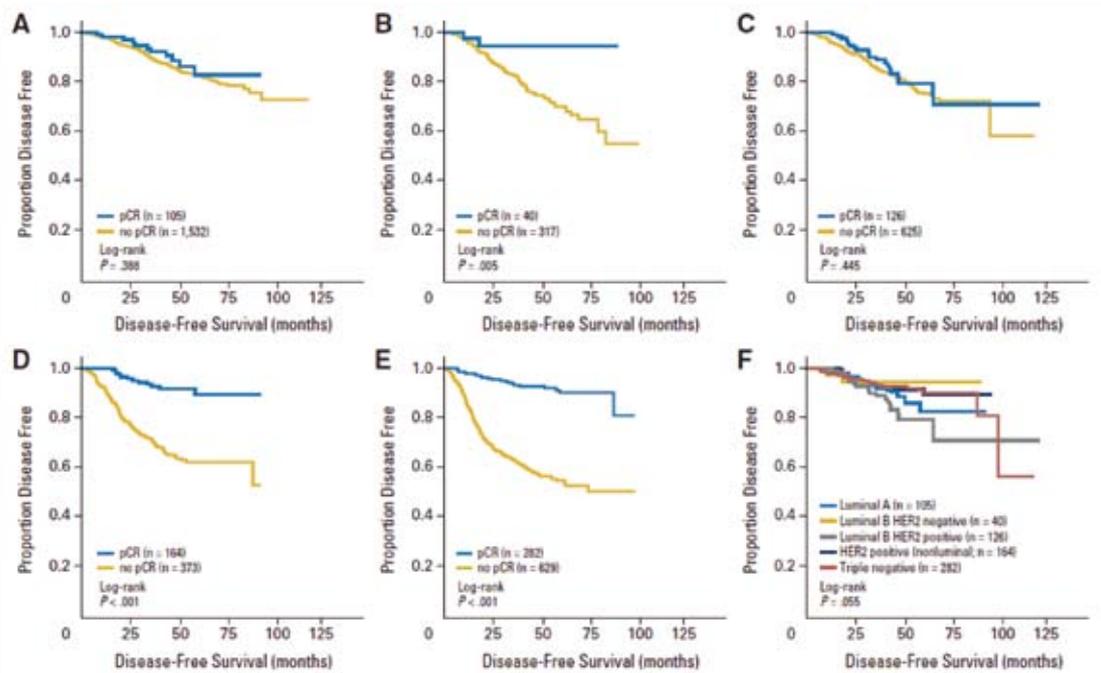


圖1 各種乳癌亞型，有無病理完全緩解其無病存活期的比較。(A)管腔A型 (B)管腔B型/HER2陰性 (C)管腔B型/HER2陽性 (D)HER2陽性/非管腔型 (E)三陰性 (F)各種乳癌亞型有達到病理完全緩解，其無病存活期的比較⁽⁸⁾。

5. 對於腫瘤生物學(tumor biology)、預測因子(predictive markers)、抗藥性機轉(mechanism of resistance)的研究，以及新藥的發展都有極大的幫助。

病理完全緩解率對於先導性化學治療是否是最重要的指標，是否可成為長期預後的替代指標(surrogate endpoint)？

前面提過的NSABP B-18試驗，接受先導性化學治療的病人，若能達到病理完全緩解(pCR)則無疾病存活期和整體存活期都會比沒有達到病理完全緩解還要好。另一個試驗NSABP B-27，則是試著將NSABP B-18的處方(AC×4)加上歐洲紫杉醇，想要進一步提升pCR，在這個試驗，也可以看到同樣的結果，也就是達到病理完全緩解則無疾病存活期和整體存活期都會比沒有達到病理完全緩解者還要好⁽⁷⁾。

接下來一篇很重要的研究，是由German Breast Group(GBG)將7個隨機試驗統合在一起，是一個很大型、包含有6377名病人的研究，有兩個重要的發現：(1)病理完全緩解定義愈嚴謹（在乳房及淋巴結沒有

侵襲性或原位之癌細胞，ypT0/N0），會比定義較寬鬆（雖沒有侵襲性癌症發現，但仍有原位癌：ypTis ypN0；或是淋巴結仍有癌細胞：ypT0/is ypN+）預測預後還要來的好。(2)病理完全緩解並非是所有乳癌類型的預後指標，對於生長快速的腫瘤類型，如HER2陽性/非管腔型(HER2 positive/nonluminal)、三陰性(triple negative)以及管腔B型/HER2陰性(luminal B/HER2 negative)，病理完全緩解可以準確的預測預後；然而對於管腔A型(luminal A)以及管腔B型/HER2陽性(luminal B/HER2 positive)，並無法提供準確的預測（圖1）⁽⁸⁾。

那麼哪些情形比較可能達到病理完全緩解，包括有：年紀較輕(<40 years)、腫瘤較小(<2cm)、組織型態為腺管形(ductal)、高惡性度(Grade 3)、高Ki67、荷爾蒙受體(hormone receptor, HR)為陰性、HER2豐富型腫瘤(HER2-enriched)以及三陰性乳癌。

在2012-2013年間，美國食品藥物管理局(US FDA)一口氣通過了3個乳癌治療新藥：Pertuzumab, Everolimus, T-DM1。其中有兩個藥與HER2路徑有關，更重要的是，美國食品藥物管理局在2013年9月底加速

批准(acclerated approval)通過了Pertuzumab在HER2陽性乳癌先導性治療的應用。也由於HER2陽性乳癌對於先導性治療反應較佳，病理完全緩解較高，以下將介紹先導性治療在HER2陽性乳癌的發展過程與應用。

先導性治療在HER2陽性乳癌的應用

首先將trastuzumab加入HER2陽性乳癌先導性治療的研究，是M.D. Anderson Cancer Center的Buzdar等人在2005年發表，這個研究被提早終止，原因是病理完全緩解率在有加入trastuzumab那組，與沒有加入trastuzumab組比較，相差甚大(66.7% vs. 26%; $p=0.02$)。接下來的NOAH、GeparQuattro、TECHNO等試驗也有相同的發現，其病理完全緩解率大約在30-40%左右⁽⁵⁾。

接下來lapatinib（為一口服抑制HER1與HER2受體的藥物）的先導性治療，可以看到類似trastuzumab的結果，但整體來說，單用lapatinib其病理完全緩解率較單用trastuzumab來的低一些，而併用lapatinib與trastuzumab（如NEO-ALLTO、NSABP B-41試驗）則病理完全緩解率會與單用任何藥物來的高，大約來到50%，這也是雙標靶阻斷(dual-blockade)的濫觴⁽⁵⁾。

接著，一個抑制HER2 dimerization的單株抗體—pertuzumab加入戰局，目前有兩個較大的臨床試驗已經有初步結果。NeoSphere將HER2陽性，腫瘤大於等於2公分或是發炎性乳癌，隨機分成4組，docetaxel+trastuzumab、docetaxel+trastuzumab+pertuzumab、trastuzumab+pertuzumab、docetaxel+pertuzumab，而病理完全緩解率分別是29%、46%、17%、24%，由此可以再次證明雙標靶阻斷的確效果比單一標靶要來的好⁽⁹⁾。另一個研究是TRYPHAENA，此研究將trastuzumab及pertuzumab加入到化療處方中，只是加入的時間點、次數多寡、化療處方有所不同，然而研究中3組病理完全緩解率都相當的良好，介於57%到66%之間。也因為這兩個重要的研究，美國食品藥物管理局批准了pertuzumab使用於乳癌術前的先導性治療⁽⁵⁾。

「以治療反應為指引」的先導性化學治療(Response-guided neoadjuvant chemotherapy)研究

當然，並不是所有的先導性化學治療都如醫師

所期待，都有很好的反應，少部分的病人可能會遇到，對於先導性化學治療反應不佳，尤其是對於生長較為緩慢，較為惰性的腫瘤，如管腔A型。於是德國von Minckwitz醫師為首的GBG所做的研究GeparTrio，發表於近期的Journal of Clinical Oncology，研究設計如下：共有2072名尚未治療的早期乳癌病人加入試驗，病人必須符合組織切片病理診斷，加上任何一項危險因子，包括年紀小於36歲、腫瘤大於5公分、ER及PR陰性、臨床有摸到腋下淋巴結、未分化高惡性度腫瘤。所有病人先接受2次先導性化學治療(docetaxel、doxorubicin、cyclophosphamide, TAC)，之後會接受腫瘤治療反應評估，分為有早期反應組(early responders)、早期不反應組(early nonresponders)，之後各組再隨機分配，早期反應組隨機分為，再接受4次或6次TAC，早期不反應組隨機分為，再接受4次TAC或是4次NX(vinorelbine、capecitabine)。早期反應的定義為，不論是藉由理學檢查、超音波或乳房攝影，其主要腫瘤的最大直徑與最大橫徑的乘積(product of the two largest perpendicular diameters)縮小50%以上則定義為有反應者。研究目的在於分析無疾病存活期和整體存活期是否有差別⁽¹⁰⁾。

結果發現，在早期反應組，接受8次TAC的無疾病存活期較6次TAC來的好(HR 0.78, 95% CI, 0.62 to 0.97; $p=0.026$)，在早期不反應組，接受TAC-NX的無疾病存活期較6次TAC來的好(HR 0.59, 95% CI, 0.49 to 0.82; $p=0.001$)；再將資料重新組合分析，發現「以治療反應為指引」組(TAC×8或TAC-NX)其無疾病存活期和整體存活期比傳統治療組(conventional, TAC×6)要來的長(DFS: HR 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.85; $p<0.003$)(OS: HR 0.79; 95% CI, 0.63 to 0.99; $p=0.048$)；而這樣無疾病存活期的好處主要在荷爾蒙受體陽性的腫瘤(luminal A, HR=0.55; luminal B/HER2 negative, HR=0.40; luminal B/HER2 positive, HR=0.56)，但在荷爾蒙受體陰性的腫瘤，即HER2陽性（非管腔型）和三陰性乳癌則看不到。

另外病理完全緩解率方面，可以看到還是以快速生長的腫瘤，HER2陽性（非管腔型）、三陰性乳癌較高分別為28.1%、36.7%。然而相反的，病理完全緩解率只在HER2陽性（非管腔型）、三陰性乳癌、luminal B（HER2陰性）可以預測其無疾病存活期會比較好，在其他腫瘤型態則不具預測功能⁽¹⁰⁾。

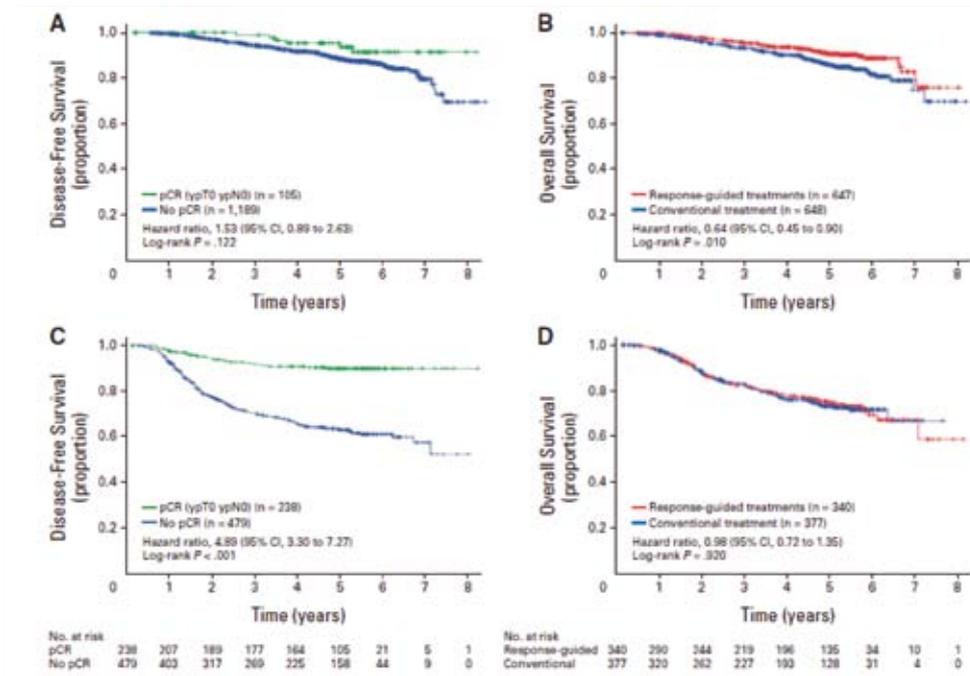


圖2 (A,B)荷爾蒙受體陽性的腫瘤，存活率不受有無達到病理完全緩解影響，但會因“以治療反應為指引”的治療方式而改善(C,D)荷爾蒙受體陰性的腫瘤，存活率明顯受有無達到病理完全緩解影響，但不會因以“治療反應為指引”的治療方式而有所改善⁽¹⁰⁾。

綜合以上，我們可以有一個結論：對於荷爾蒙受體陽性的腫瘤，其存活率並不會因為有達到病理完全緩解而有改善，但是卻可以藉由「以治療反應為指引」的治療方式來改善存活。然而相反的，對於荷爾蒙受體陰性的腫瘤，則若能達到病理完全緩解則存活率將明顯改善，但是對於「以治療反應為指引」的治療方式卻沒有辦法改善存活率（圖2）⁽¹⁰⁾。

這樣的結果，似乎更讓人混亂了。讓我們重新審視一下這個研究GeparTrio的主要試驗終點(primary end point)，比較早期反應組的病理完全緩解率及早期不反應組的臨床反應率。在早期反應組，「以治療反應為指引」的治療方式其病理完全緩解率與傳統治療方式是沒有差別的；在早期不反應組，兩者的臨床反應率也是沒有差別的。所以主要試驗終點都是失敗的。而上述的報告為GeparTrio的次要試驗終點(secondary end point)，在於分析無疾病存活期和整體存活期，在此，雜誌編輯提出了質疑，認為病人人數是足以評估主要試驗終點，但對於次要試驗終點是不夠的。另外此試驗還有一些缺點，第一、有將近20%的病人並不知道

HER2 status，且沒有病人有接受trastuzumab治療（因為收案時間較早，2000年到2005年）；第二、早期不反應組中的TAC-NX，Grade 3腫瘤比較似乎較少，有分配不均的情形；第三、荷爾蒙受體陽性的病人不見得全都是high risk。也因此編輯認為「以治療反應為指引」的治療方式有必要以前瞻性的研究方式來證明，目前不適宜做為標準處理的方式⁽¹¹⁾。

細胞增殖因子Ki67在先導性治療的角色⁽¹²⁾

由上述討論，可以了解病理完全緩解率在生長較為快速腫瘤的重要性，如三陰性乳癌、HER2陽性/非管腔型，但對生長緩慢的腫瘤類型，便無法用來評估預後。而生長緩慢的腫瘤，在GeparTrio的研究中，似乎可用「以治療反應為指引」的方式來改善預後，然而這還需要更多的前瞻性研究來證實。也因此von Minckwitz醫師再將GeparTrio中病人的檢體，分析其Ki67指標，共有1151名病人有檢驗Ki67，在經過先導性治療後，其中484名達到病理完全緩解，所以不會有Ki67指標，而有殘餘腫瘤的再依Ki67高低，分為3個級

別，低(0-15%)、中(15.1-35%)、高(35.1-100%)，結果如下：

1. 先導性治療後，高Ki67相較於低或中Ki67有明顯較高的復發及死亡風險 (p 值皆 <0.0001)。
2. 先導性治療後，低Ki67與達到病理完全緩解的病人預後相差不多，不論是無疾病存活期或是整體存活期。
3. 先導性治療後的Ki67值，相較於先導性治療前的Ki67值或是治療前後差距值，更具有預後的意義。
4. 在荷爾蒙受體陽性的腫瘤，病理完全緩解加上治療後的Ki67值明顯較單獨的病理完全緩解更具有預後資訊，但在荷爾蒙受體陰性的腫瘤則無此現象。
5. 儘管是「以治療反應為指引」的治療(response-guided)，對於Ki67的改變與傳統治療(conventional)是差不多的。

由以上我們可以了解，對於荷爾蒙受體陰性的腫瘤，本來就有很好的預後指標，即病理完全緩解率。但對於荷爾蒙受體陽性的腫瘤，或許治療後的Ki67值可以值得參考。另外，若是先導性治療後Ki67值仍很高，則表示我們需要換成更有效的藥物來治療病人，才能改善預後。

先導性治療將成為未來藥物發展的新平台？

由於先導性治療可以觀察其藥物對於腫瘤治療的反應，對於新藥的開發是有相當大的助益。過去一般新的藥物，都是由轉移性的病人開始做研究，之後再到需要輔助性治療的病人做研究，這樣的過程相當耗時，平均需要超過十年的時間，而且花費也相當高，平均一個藥物需要超過10億美金的研發經費(圖3)。然而近年來先導性治療的觀念，以及病理完全緩解率提供我們一個全新的觀點，若是一個新的藥物，可以藉由提升病理完全緩解率，並因而改善存活率，則無疑問的這個藥物將成為重要的治療。以下將概述以先導性治療做為藥物發展的平台，其優缺點以及應當注意地方⁽¹³⁾。

優點有：

1. 可以快速評估藥物的療效，並決定是否往下一階段實驗。目前大多數學者都以病理完全緩解率當成是無病存活期與整體存活期的替代指標(surrogate marker)，由於可以在數週內便可以知道藥物的反

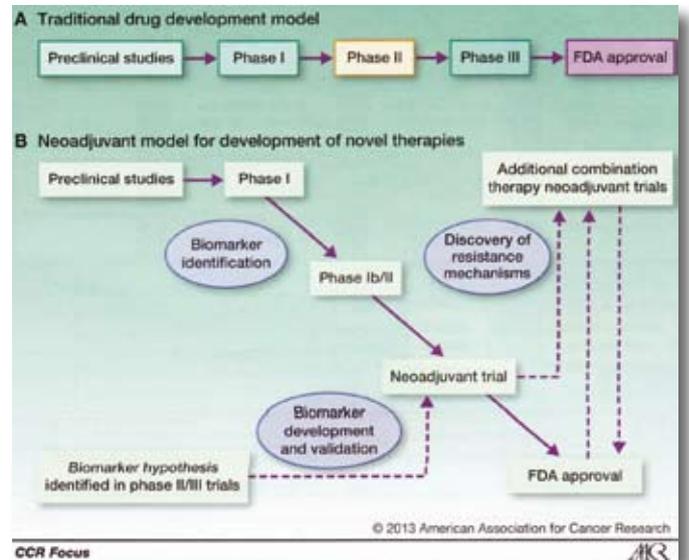


圖3 藥物發展模式。(A)傳統模式，(B)先導性治療的研究模式⁽¹³⁾。

應，因而病理完全緩解率可以當成藥物發展的一個快速篩檢站(rapid triage)，幫助決定此藥物是否要繼續往前發展(go/no go decisions)。

2. 先導性治療的研究人數不需像輔助治療的研究那樣需要大量的病人，便有機會可以看出不同組別之間的差異。以HER2陽性乳癌為例，一個先導性治療的研究NOAH，病人數只有334名便可以看出不同組別間病理完全緩解率的差異，然而輔助治療的研究如NSABP-B31、NCCTG N9831、BCIRG006、HERA，都是動輒3000人以上的大型研究，才有機會可以看出無疾病存活期或整體存活期的差異。
3. 可以研究發展生物標識(biomarker)並進行驗證(validation)。因為先導性治療的研究可以在治療前、治療中以及手術後取得檢體，也可以進行影像學的研究，因此可以評估不同的生物標誌，是否可以預測藥物的反應，最後並進行驗證以確定真為有效的生物標識。
4. 可以研究腫瘤對藥物的抗藥性機轉。如果病人的腫瘤沒有得到病理完全緩解，則剩餘的腫瘤便可拿來研究抗藥性機轉。

也因此，美國食品藥物管理局主導了一個非常重要的研究，希望可以了解病理完全緩解率是否可以代理需要長時間觀察的長期預後，評估是否要將病理

完全緩解率列為批准新的先導性藥物的重要條件，而CTNeoBC(Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer)工作小組，就是一個13,000多人大型的統合分析研究，希望可以釐清病理完全緩解率與無病存活期、整體存活期的關係。

CTNeoBC為一綜合12個先導性治療臨床試驗的統合分析，這12個臨床試驗都必須對病理完全緩解有清楚的定義，而且對無病存活期、整體存活期有長期的追蹤，其中包括許多知名的研究，如AGO 1、GeparDuo、GeparTrio、GeparQuattro、NOAH、NSABP B-18、NSABP B-27、PREPARE等，有4大主要目標：(1)釐清病理完全緩解與無病存活期、整體存活期的關係，並分析哪一種乳癌分型其病理完全緩解與長期預後最有關聯(2)哪一種病理完全緩解的定義與長期預後最有關聯(3)需要多少百分率的病理完全緩解率才能改善無病存活期、整體存活期⁽¹⁴⁾。結論如下：

1. 病理完全緩解率確實與無病存活期、整體存活期有高度相關，但只侷限在較為侵襲性的腫瘤分型，荷爾蒙受體陰性/HER2陽性(HR-/HER2+)、三陰性、荷爾蒙受體陽性/HER2陽性(HR+/HER2+)、荷爾蒙受體陽性之高惡性度腫瘤(high grade HR+ tumor)等。其次，荷爾蒙受體陽性之低惡性度腫瘤(low grade HR+ tumor)其病理完全緩解率最低，為7%；而高惡性度腫瘤如荷爾蒙受體陽性之高惡性度腫瘤、荷爾蒙受體陽性/HER2陽性、三陰性、荷爾蒙受體陰性/HER2陽性，其病理完全緩解率較高，分別為16%、30%、34%、50%。這樣的結果與之前的研究是差不多的，是我們所預期的。
2. 原位癌的有無對於預後影響不大，所以建議以後的研究建立標準的病理完全緩解定義，也就是ypT0 ypN0或ypT0/is ypN0。
3. 本研究無法建議需要多少百分率的病理完全緩解率，才能改善無病存活期、整體存活期。

以上可以得知，以先導性治療做為藥物發展的平台，必須考量到下面幾點。第一、雖然病理完全緩解率可以做為長期預後的替代指標，從而讓藥物加速批准(accelerated approval)上市，然而最後仍需看到藥物對於疾病有無病存活期或整體存活期上的好處，才可以讓藥物常規性批准(regular approval)⁽¹⁵⁾，其初衷在於使高度有效的藥物可以盡速用於病人身上，而不是

新藥上市的捷徑。第二、先導性治療的臨床試驗設計(trial design)必須可以鮮明的呈現出新藥物的好處，避免有模糊的空間。第三、病理完全緩解必須清楚的被定義。第四、病人族群的選擇必須設定。第五、因為能夠接受先導性治療的病人，基本上都是可以治癒的狀況，安全性的考量也特別重要。第六、對於到底要多少百分率的病理完全緩解率才可以讓新藥批准上市，目前並沒有規範，或許應視個別藥物或情況而定⁽¹³⁾。無論如何，pertuzumab於HER2陽性乳癌先導性治療的成功經驗，鼓舞了許多的學者朝先導性治療的研究設計，將許許多多的藥物應用於各種臨床狀況中，包括PI3K inhibitor、mTOR inhibitor、MEK inhibitor、c-MET inhibitor、PARP inhibitor、CDK 4/6 inhibitor等，都如火如荼進行中。

結語

先導性治療的發展，不僅讓診斷時無法手術的病人，可以有機會接受乳房手術治療，也可以增加病人乳房保留的機會，更可以讓醫師、研究人員，更加了解腫瘤的特性，也可以了解化學治療、標靶治療、荷爾蒙治療對於腫瘤治療的效果，對於加速新藥的發展、醫學科學的進步有不可或缺的地位。儘管先導性治療已有相當多的研究，但仍須不斷的努力，或許將來可以有更令人振奮的成果。

備註：ypN0中，y代表的意思為經過先導性治療後再分期的代號。

參考文獻

1. Von Minckwitz G, Untch M, Loibl S: Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 66-73.
2. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al.: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001: 96-102.
3. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al.: Preoperative chemotherapy in primary operable breast

- cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-4237.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194.
 5. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R: Neoadjuvant Chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol* 2013; 2013: Article ID 732047
 6. Schott AF, Hayes DF: Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1747-1749.
 7. 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 Clin Oncol* 2006; 24: 2019-2027.
 8. 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 Clin Oncol* 2012; 30: 1796-1804.
 9. 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. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32.
 10. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al.: Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3623-3630.
 11. Telli ML: Insight or confusion: survival after response-guided neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3613-3615.
 12. Von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, et al.: Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4521-4531.
 13. Bardia A, Baselga J: Neoadjuvant therapy as a platform for drug development and approval in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6360-6370.
 14. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014 [Epub ahead of print] .
 15. ASCO Daily News: Innovations in breast cancer drug development: The neoadjuvant breast cancer workshop.

<http://am.asco.org/innovations-breast-cancer-drug-development-neoadjuvant-breast-cancer-workshop/> accessed 2013/6/1.