紫杉醇新辅助化疗单周方案对比密集方案用于乳腺癌的疗效和安全性评价Δ

赵明月[1,2,3*]，张艳华[3]，杨　飏[4#a]，赵荣生[1#b]（1.北京大学第三医院药剂科，北京　100191；2.北京大学药学院药事管理与临床药学系，北京　100191；3.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京　100142；4.北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所乳腺癌预防治疗中心/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京　100142）

中图分类号　R969.3；R737.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）24-3010-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.13

摘　要　目的　比较紫杉醇新辅助化疗单周方案与密集方案用于乳腺癌的疗效与安全性。**方法**　回顾性分析2017年1月至2020年12月北京大学肿瘤医院乳腺癌预防治疗中心收治的249例乳腺癌患者资料，采用倾向性匹配评分后，按紫杉醇不同给药频次分为单周方案组（91例）和密集方案组（91例）。单周方案组患者给予注射用盐酸表柔比星90～100 mg/m^2，静脉推注，d_1+注射用环磷酰胺600 mg/m^2，静脉推注，d_1，14 d为1周期；4个周期后序贯紫杉醇注射液80 mg/m^2，静脉滴注，d_1，每周1次，共12周。密集方案组患者给予注射用盐酸表柔比星（用法用量同单周方案组）+注射用环磷酰胺（用法用量同单周方案组），4个周期后序贯紫杉醇注射液175 mg /m^2，静脉滴注，d_1，14 d为1周期，共4个周期。化疗后24 h给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液6 mg或化疗第4、6、8、10天给予人粒细胞刺激因子注射液0.3 mg。比较两组患者的临床疗效、病理完全缓解率（pCR）和不良反应发生情况。**结果**　两组患者的有效率、无效率及pCR比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。单周方案组年龄≥50岁、已绝经、人表皮生长因子受体2阴性患者的pCR均显著高于密集方案组（$P<0.05$）。密集方案组患者3级及以上中性粒细胞减少发生率显著低于单周方案组（$P<0.05$），两组患者的血红蛋白减少发生率、转氨酶升高发生率、周围神经毒性发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　在人表皮生长因子受体2阴性、年龄≥50岁及绝经后的乳腺癌患者中，紫杉醇单周化疗方案的pCR较高，但由于该方案的化疗间隔时间较短，未预防性使用升高白细胞的药物，故3级及以上中性粒细胞减少发生率较高。

关键词　新辅助化疗；乳腺癌；紫杉醇；单周方案；密集方案；临床疗效；安全性

Therapeutic efficacy and safety evaluation of weekly regimen versus intensive regimen of paclitaxel neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

ZHAO Mingyue[1,2,3], ZHANG Yanhua[3], YANG Yang[4], ZHAO Rongsheng[1] [1. Dept. of Pharmacy, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research/Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China; 4. Breast Cancer Prevention and Treatment Center, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research/Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of weekly regimen versus intensive regimen of paclitaxel neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **METHODS** The data of 249 patients with breast cancer admitted to Breast Cancer Prevention and Treatment Center of Peking University Cancer Hospital from January 2017 to December 2020 were retrospectively analyzed. After matching with the propensity score matching method, they were divided into single-week regimen group (91 cases) and intensive regimen group (91 cases) according to the different administration frequencies of paclitaxel. The patients in single-week regimen group were

Δ**基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.72074005）

＊**第一作者** 主管药师，硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：010-88196147。E-mail：18701309520@163.com

#a **通信作者** 副主任医师，博士。研究方向：乳腺癌治疗。电话：010-88197830。E-mail：13810001046@163.com

#b **通信作者** 主任药师，博士生导师，博士。研究方向：临床药学、循证药学、临床药物治疗评价。电话：010-82265313。E-mail：zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

given Epirubicin hydrochloride for injection 90-100 mg/m^2, intravenous bolus, d_1+Cyclophosphamide for injection 600 mg/m^2, intravenous bolus, d_1, 14 days as a cycle; after four cycles, they were given sequential injection of Paclitaxel injection 80 mg/m^2, intravenous drip, d_1, once a week, for 12 weeks. The patients in intensive regimen group were given Epirubicin hydrochloride for injection (same usage and dosage as single-week regimen group)+Cyclophosphamide for injection (same usage and dosage as single-week regimen group), after 4 cycles they were given sequential injection of Paclitaxel injection 175 mg/m^2, intravenous drip, d_1, 14 days as a cycle, a total of 4 cycles; they were also given Polyethylene glycol recombinant human granulocyte stimulating factor injection 6 mg 24 hours after chemotherapy or 0.3 mg on the 4th, 6th, 8th and 10th day after chemotherapy. The clinical efficacy, pathologic complete remission rate (pCR) and the occurrence of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS** There were no significant difference in effective rate, ineffective rate and pCR between the two groups ($P>0.05$). The pCR of patients over 50 years old, menopause and negative for human epidermal growth factor receptor 2 in single-week regimen group was significantly higher than intensive regimen group ($P<0.05$). The incidence of neutropenia of grade 3 and above in intensive regimen group was significantly lower than single-week regimen group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of decreased hemoglobin, increased transaminase and peripheral neurotoxicity between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Among the breast cancer patients with negative for human epidermal growth factor receptor 2, over 50 years old and menopause, the pCR of single-week regimen of paclitaxel is high. However, because the chemotherapy interval of this scheme is short and the drugs that increase leukocytes are not used prophylactically, the incidence of neutropenia of grade 3 and above is high.

KEYWORDS neoadjuvant chemotherapy; breast cancer; paclitaxel; single regimen; intensive regimen; clinical efficacy; safety

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤。据世界癌症研究中心公布的最新资料显示，乳腺癌已经超过肺癌成为发病率最高的肿瘤类型[1]。目前，乳腺癌的治疗采用手术、系统药物治疗和放疗等多种治疗方式的个体化或多元化模式[2]。

新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NAC）是指对可手术的患者进行术前化疗，具有降低肿瘤分期、局部控制病变、为后续用药提供体内药物敏感信息等优点[3]，已广泛应用于临床。有研究显示，NAC能改善病理完全缓解率（pathologic complete remission，pCR）患者的无病生存期和总生存期，因此pCR可以作为评价NAC疗效的标准之一[4]。NAC一般以一线化疗药物中的蒽环类和紫杉类药物为首选[5]。一项EBCTCG荟萃分析中蒽环类序贯紫杉类药物对比蒽环类联合紫杉类药物化疗的9项研究结果显示，密集化疗方案的疗效优于3周化疗方案，序贯化疗方案的疗效优于联合化疗方案，患者可以获得更好的生存结局[6]。有研究结果显示，紫杉醇单周化疗方案的疗效优于3周化疗方案，可明显延长患者的总生存期[7]。中国临床肿瘤学会将蒽环类药物序贯紫杉醇单周化疗方案作为乳腺癌NAC的ⅡB级推荐方案[8]。紫杉醇单周化疗方案和密集化疗方案均为通过增加化疗药物的剂量来增强疗效，目前两种方案已广泛应用于临床，但选择哪种方案没有统一标准。基于此，本研究比较了紫杉醇NAC单周化疗方案对比密集化疗方案用于乳腺癌的疗效和安全性，旨在为选择合适的治疗方案及个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）经空心针穿刺病理诊断为乳腺癌且无远处转移；（2）有明确化疗指征；（3）入院前未行任何乳腺癌相关治疗；（4）术前接受4周期蒽环类药物密集化疗方案后，序贯紫杉醇单周化疗方案12周期或密集化疗方案4周期。

本研究的排除标准为：（1）合并其他恶性肿瘤者；（2）双侧乳腺癌者；（3）NAC后未在本院接受手术治疗者。

1.2 资料来源

回顾性分析2017年1月至2020年12月北京大学肿瘤医院乳腺癌预防治疗中心收治的术前使用蒽环类药物密集化疗方案序贯紫杉醇化疗的249例乳腺癌患者资料。按紫杉醇不同给药频次分为单周方案组（95例）和密集方案组（154例）。为消除两组混杂因素的影响，采用倾向性匹配评分来平衡组间差异，匹配后单周方案组有患者91例，密集方案组有患者91例。两组患者年龄等基本资料间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。本研究方案经北京大学肿瘤医院医学伦理委员会批准，批件号为2022YJZ11。

1.3 免疫组化评判标准

所有患者采用Ventana Benchmark自动免疫组化染色机检测雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体2等相关基因。雌激素受体、孕激素受体的阳性细胞百分比＜1%为阴性，≥1%为阳性；人表皮生长因子受体2（3+）或（2+）后Fish检测提示人表皮生长因子受体2基因有扩增时，定义为人表皮生长因子受体2阳性。

表1　倾向性匹配评分后两组患者的基本资料比较[例（%）]

指标	单周方案组（n=91）	密集方案组（n=91）	t/χ^2	P
年龄			1.408	0.235
<50岁	40（43.96）	48（52.75）		
≥50岁	51（56.04）	43（47.25）		
月经状态			2.230	0.135
已绝经	45（49.45）	35（38.46）		
未绝经	46（50.55）	56（61.54）		
肿瘤大小			0.200	0.896
T1	22（24.17）	19（20.88）		
T2	58（63.74）	58（63.74）		
T3	11（12.09）	14（15.38）		
淋巴结状态			3.463	0.063
N0	53（58.24）	41（45.05）		
N1	37（40.66）	47（51.65）		
N2	1（1.10）	3（3.30）		
肿瘤分期			2.036	0.154
Ⅰ期	18（19.78）	10（11.00）		
Ⅱ期	63（69.23）	69（75.82）		
Ⅲ期	10（11.00）	12（13.19）		
雌激素受体			0.022	0.882
阴性	50（54.95）	49（53.85）		
阳性	41（45.05）	42（46.15）		
孕激素受体			0	1.000
阴性	46（50.55）	46（50.55）		
阳性	45（49.45）	45（49.45）		
人表皮生长因子受体2			0	1.000
阴性	39（42.86）	39（42.86）		
阳性	52（57.14）	52（57.14）		

1.4　治疗方案

所有患者首次化疗前均行乳腺超声、钼靶、胸腹CT、心电图检查，每周期化疗前均行血常规、肝肾功能、心电图等常规检查。

单周方案组患者给予注射用盐酸表柔比星[辉瑞制药（无锡）有限公司，规格10 mg/支，国药准字H20000496]90～100 mg/m^2，静脉推注，d_1+注射用环磷酰胺[德国Baxter Oncology GmbH公司，规格0.2 g/支，国药准字HJ20160467]600 mg/m^2，静脉推注，d_1，14 d为1周期；4个周期后序贯紫杉醇注射液[北京协和药厂有限公司，规格30 mg（5.0 mL）/支，国药准字H10980069]80 mg/m^2，静脉滴注，d_1，每周1次，共12周。化疗前后未预防性给予升高白细胞的药物，若出现3级以上中性粒细胞减少，则降低化疗药物的剂量或推迟化疗。

密集方案组患者给予注射用盐酸表柔比星（用法用量同单周方案组）+注射用环磷酰胺（用法用量同单周方案组），4个周期后序贯紫杉醇注射液175 mg/m^2，静脉滴注，d_1，14 d为1周期，共4个周期；化疗后24 h给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液[石药集团百克（山东）生物制药股份有限公司，规格3.0 mg（1.0 mL）/支，国药准字S20110014]6 mg或化疗第4、6、8、10天给予人粒细胞刺激因子注射液[杭州九源基因工程有限公司，规格150 μg（0.5 mL∶1.2×10^{7}IU）/支，国药准字S10980031]0.3 mg。

1.5　疗效判定标准

1.5.1　临床疗效　按《实体肿瘤的疗效评价标准RECIST 1.1》将疗效分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和病变进展（progressive disease，PD）[9]。有效率＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%；无效率＝（SD例数+PD例数）/总例数×100%。

1.5.2　病理疗效　按Miller-Payne分级对治疗后肿瘤细胞减少的比例进行分级。1级为浸润肿瘤细胞无改变或仅个别肿瘤细胞发生改变，肿瘤细胞数量总体未减少；2级为浸润肿瘤细胞轻度减少，但总数量仍高，肿瘤细胞减少＜30%；3级为浸润肿瘤细胞减少30%～90%；4级为浸润肿瘤细胞减少＞90%，仅残存散在的小簇状或单个肿瘤细胞；5级为原肿瘤瘤床部位已无浸润肿瘤细胞，但可存在导管原位癌，这一级为pCR[10]。

1.6　安全性评价

不良反应按《药物毒副反应判定标准（NCI-CTC 5.0）》进行分级[11]，具体标准见表2。

1.7　统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。计数资料以%表示，组间比较采用χ^2检验、连续性检验或Fisher确切检验。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；偏态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，使用Mann-Whitey U检验。检验水准α=0.05。

2　结果

2.1　两组患者的临床疗效及病理疗效比较

两组患者的有效率、无效率及pCR比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。结果见表3。

2.2　两组患者的pCR比较

单周方案组年龄≥50岁、已绝经、人表皮生长因子受体2阴性患者的pCR均显著高于密集方案组（P＜0.05）。结果见表4。

表2　不良反应分级标准

不良反应类型	1级	2级	3级	4级
中性粒细胞减少/（×10^9 L^{-1}）	1.50～2.00	1.00～1.50	0.50～1.00	<0.50
血红蛋白减少/（g/L）	100～110	80～100	<80（需要输血）	危及生命
转氨酶升高（天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶）	1.50～3.00倍	3.00～5.00倍	5.00～20.00倍	>20.00倍
感觉性神经病变	无症状；腱反射消失或感觉异常（包括刺痛觉），但不影响机体功能	感觉改变或异常（包括刺痛觉），影响机体功能但不影响日常生活	感觉改变或异常（包括刺痛觉），影响日常生活	功能丧失
运动性神经病变	无症状；仅有诊察/检查发现的虚弱无力	影响机体功能但不影响日常生活，有症状的虚弱无力	影响日常生活的虚弱无力，步行时需要辅助（如手杖、步行器）	有生命危险；功能丧失（如麻痹）

表3　两组患者的临床疗效及病理疗效比较[例(%)]

组别	n	临床疗效						病理疗效	
		CR	PR	SD	PD	有效率	无效率	pCR	非pCR
单周方案组	91	7(7.69)	56(61.54)	28(30.77)	0(0)	63(69.23)	28(30.77)	51(56.04)	40(43.96)
密集方案组	91	9(9.89)	46(50.55)	36(39.56)	0(0)	55(60.44)	36(39.56)	38(41.76)	53(58.24)

表4　两组患者的pCR比较[例(%)]

项目	分级	单周方案组		密集方案组		χ^2	P
		pCR(n=51)	非pCR(n=40)	pCR(n=38)	非pCR(n=53)		
年龄	<50岁	17(33.33)	23(57.50)	21(55.26)	27(50.94)	0.014	0.906
	≥50岁	34(66.67)	17(42.50)	17(44.74)	26(49.06)	6.920	0.009
月经状态	已绝经	30(58.82)	15(37.50)	14(36.84)	21(39.62)	5.657	0.017
	未绝经	21(41.18)	25(62.50)	24(63.16)	32(60.38)	0.080	0.777
肿瘤大小	T1	13(25.49)	9(22.50)	7(18.42)	12(22.64)	2.020	0.155
	T2	33(64.71)	25(62.50)	26(68.42)	32(60.38)	1.690	0.194
	T3	5(9.80)	6(15.00)	5(13.16)	9(16.98)	0.306	0.580
淋巴结状态	N0	32(62.75)	21(52.50)	22(57.89)	19(35.85)	0.427	0.514
	N1	18(35.29)	19(47.50)	15(39.47)	32(60.38)	2.430	0.119
	N2	1(1.96)	0(0)	1(2.63)	2(3.77)	1.333	1.000
肿瘤分期	Ⅰ期	11(21.57)	7(17.50)	5(13.16)	5(9.43)	0.324	0.570
	Ⅱ期	36(70.59)	27(67.50)	29(76.32)	40(75.47)	3.010	0.083
	Ⅲ期	4(7.84)	6(15.00)	4(10.53)	8(15.09)	0.105	1.000
雌激素受体	阳性	16(31.37)	25(62.50)	10(26.32)	32(60.38)	2.233	0.135
	阴性	35(68.63)	15(37.50)	28(73.68)	21(39.62)	1.768	0.184
孕激素受体	阳性	19(37.25)	26(65.00)	12(31.58)	33(62.26)	2.411	0.120
	阴性	32(62.75)	14(35.00)	26(68.42)	20(37.74)	1.680	0.195
人表皮生长因子受体2	阳性	31(60.78)	21(52.50)	28(73.68)	24(45.28)	0.353	0.553
	阴性	20(39.22)	19(47.50)	10(26.32)	29(54.72)	5.417	0.020

2.3　不良反应发生情况

密集方案组患者的3级及以上中性粒细胞减少发生率显著低于单周方案组(P<0.001)，两组患者的血红蛋白减少发生率、转氨酶升高发生率、周围神经毒性发生率比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。所有患者全部完成化疗，其中有31例患者由于严重不良反应推迟化疗，包括单周方案组22例(24.18%)和密集方案组9例(9.89%)。结果见表5。

表5　两组患者的不良反应发生情况[例(%)]

项目	分级	单周方案组(n=91)	密集方案组(n=91)	χ^2	P
中性粒细胞减少	0级	30(32.97)	80(87.91)	59.142	<0.001
	1级	29(31.87)	6(6.59)		
	2级	20(21.98)	3(3.30)		
	3级	8(8.79)	2(2.20)		
	4级	4(4.40)	0		
血红蛋白减少	0级	40(43.96)	34(37.36)	2.650	0.449
	1级	47(51.65)	51(56.04)		
	2级	3(3.30)	6(6.59)		
	3级	1(1.10)	0		
	4级	0	0		
转氨酶升高	0级	49(53.85)	52(57.14)	0.422	0.810
	1级	38(41.76)	32(35.16)		
	2级	4(4.40)	7(7.69)		
	3级	0	0		
	4级	0	0		
周围神经毒性	0级	24(26.37)	22(24.18)	2.882	0.410
	1级	10(10.09)	14(15.38)		
	2级	47(51.65)	39(42.86)		
	3级	10(10.99)	16(17.58)		
	4级	0	0		

3　讨论

NAC在乳腺癌治疗中具有重要作用，紫杉醇NAC方案也在不断更新，已从传统的3周化疗方案更新为密集化疗方案和单周化疗方案。有研究显示，密集化疗方案和单周化疗方案的疗效均优于3周化疗方案[12—13]。本研究比较了紫杉醇NAC单周方案与密集方案的疗效和安全性，纳入的患者资料均完整，但排除了NAC后未在本院接受手术治疗的患者，其原因为无法获取该类患者的病理报告，故无法评估该类患者的pCR情况。

3.1　临床疗效分析

从细胞学角度分析，肿瘤会在化疗间歇期加速生长，单周疗法缩短了化疗间隔时间，降低肿瘤再生长速度，能有效地杀灭肿瘤细胞，提高疗效[14—15]。本研究结果显示，两组患者的有效率、无效率及病理疗效比较，差异均无统计学意义。李丹丹[16]研究结果显示，紫杉醇每周化疗方案的疗效优于密集化疗方案，且每周化疗方案更易获得pCR。这与本研究结果不一致，其原因可能为纳入患者的人群不同及各个分子分型占比不同。

中国乳腺癌发病的中位年龄在50岁左右[17]。本研究结果显示，单周方案组年龄≥50岁患者的pCR显著高于密集方案组，其原因可能为年龄≥50岁患者的基础代谢能力下降、耐受力差，更适合单周化疗方案。单周方案组已绝经患者的pCR显著高于密集方案组。患者绝经后卵巢功能变化会引起激素水平和代谢能力变化，而使机体敏感性降低[18]，可能更适合单周化疗方案。单周方案组人表皮生长因子受体2阴性患者的pCR显著高于密集方案组。这与Sparano等[13]研究结果一致，提示人表皮生长因子受体2阴性患者更容易从单周化疗方案中获益，而人表皮生长因子受体2阳性患者受靶向治疗药物的影响较大，本研究未得出有统计学意义的结果。

3.2　安全性评价

本研究结果显示，单周方案组患者的3级及以上中性粒细胞减少发生率显著高于密集方案组。与密集方案组相比，单周方案组患者未预防性使用升高白细胞的药物，因此单周方案组的发生率较高，但大部分患者推迟化疗后均能完成化疗。有研究显示，采用剂量密集化疗的患者预防性使用粒细胞集落刺激因子升高白细胞，可降低血液毒副作用发生率，大部分患者可完成化疗[19]。

本研究中两组患者的血红蛋白减少发生率、转氨酶升高发生率比较，差异均无统计学意义。虽然两组患者的周围神经毒性发生率较高，但差异无统计学意义，这与Katsumata等[20]研究结果一致，提示单周化疗方案并没有明显降低周围神经毒性风险。

3.3 本研究的局限性

本研究的局限性为：(1)本研究数据均来自于同一家医院，可能存在选择性偏倚；(2)本研究仅对临床疗效和病理疗效进行分析，未收集长期生存率。

4 结语

本研究使用的两种化疗方案均为《美国国立综合癌症网络指南》推荐的方案，在真实世界中的疗效是值得肯定的。在人表皮生长因子受体2阴性、年龄≥50岁及绝经后的乳腺癌患者中，紫杉醇单周化疗方案的pCR较高，但由于该方案的化疗间隔时间较短，未预防性使用升高白细胞的药物，故3级及以上中性粒细胞减少发生率较高。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. NCCN guidelines® insights: breast cancer, version 4.2021 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5): 484-493.

[3] 魏路，姚峰. 表观遗传调控在新辅助化疗中作用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2018，32(11)：1141-1144.

[4] RASTOGI P, ANDERSON S J, BEAR H D, 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.

[5] TENG F, CORMIER T, SAUER-BUDGE A, et al. Wearable near-infrared optical probe for continuous monitoring during breast cancer neoadjuvant chemotherapy infusions [J]. J Biomed Opt, 2017, 22(1): 14001.

[6] NELSON R. San antonio breast cancer symposium 2017 [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 22.

[7] SPARANO J A, ZHAO F M, MARTINO S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase Ⅲ trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(21): 2353-2360.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南：2021[M]. 北京：人民卫生出版社，2021，43-48.

[9] EISENHAUER 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.

[10] 《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》编写组. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识[J]. 中华病理学杂志，2015，44(4)：232-236.

[11] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. [2022-04-25]. https://ctep. cancer. gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

[12] CITRON M L, BERRY D A, CIRRINCIONE C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(8): 1431-1439.

[13] SPARANO J A, WANG M L, MARTINO S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(16): 1663-1671.

[14] NORTON L, SIMON R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules[J]. Cancer Treat Rep, 1977, 61(7): 1307-1317.

[15] NORTON L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer[J]. Semin Oncol, 1997, 24 (4 Suppl 10): S10-3-S10-10.

[16] 李丹丹. 乳腺癌新辅助化疗中紫杉醇每周与二周方案近期疗效的初步观察[D]. 贵州：贵阳医学院，2012.

[17] 师金，梁迪，李道娟，等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤，2017，26(9)：683-690.

[18] 谢梅青，陈蓉，任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南：2018[J]. 协和医学杂志，2018，9(6)：512-525.

[19] ZHU T, LIU C L, ZHANG Y F, et al. A phase Ⅱ trial of dose-dense (biweekly) paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(1): 117-124.

[20] KATSUMATA N, YASUDA M, TAKAHASHI F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 374(9698): 1331-1338.

（收稿日期：2022-05-11　修回日期：2022-11-17）

（编辑：陈　宏）