

· 综述 ·

新辅助化疗对早期乳腺癌保乳治疗的影响

罗 静

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,且目前全球发病率呈逐年上升的趋势。随着临床诊断水平的提高,发现早期乳腺癌的比例正逐渐增加。目前,还没有统一的有关早期乳腺癌(early-stage breast cancer, EBC)的定义,在本文中我们采用了 Cochrane Breast Cancer Group 的标准,将肿瘤直径小于 5 cm,无同侧腋窝淋巴结受累或伴有同侧活动淋巴结的乳腺癌(包括了 TNM 分期的 T_{1-2} , N_{0-1} ; 临床 I、II 期)称为早期乳腺癌。目前早期乳腺癌治疗的主要趋势是:有针对性的选取个体化的综合治疗方案,在不影响治疗效果(复发率、无病生存率、总生存率等)的前提下,减少手术创伤和外观的美学破坏,提高患者的生存质量。近年越来越多的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)方案被用于早期乳腺癌保乳手术前治疗,在此讨论 NAC 对早期乳腺癌保乳手术的实施以及保乳后的综合治疗措施可能产生的影响。

1 乳腺癌新辅助化疗的概念及发展史

NAC 是指在施行手术或放疗前应用的全身性化疗,又称为术前化疗、初始化疗和诱导化疗。从 20 世纪 70 年代开始 NAC 就应用于临床。NAC 应用于临床早期乳腺癌的理论基础是:(1)乳腺癌在发生早期就可能存在全身转移。(2)基于动物实验的假说^[1]认为,当切除原发癌灶后,体内的转移病灶迅速增殖,传统的术后化疗因时间延迟可能导致微转移病灶的扩散。NAC 可以减少体内肿瘤负荷,降低肿瘤细胞活性,消灭微转移灶,降低术后转移的可能性,因此学者们推测其可能提高患者的生存率。(3)局部晚期乳腺癌(LABC)的临床研究认为 NAC 可缩小原发病灶,可能提高保乳几率;可在体评价肿瘤对选择的化疗方案的敏感性,避免手术后化疗的盲目性。从 20 世纪 80 年代开始 NAC 被应用于多项可手术乳腺癌的临床研究和早期乳腺癌的治疗实践。NAC 在早期乳腺癌的应用是目前研究的热点之一。

2 新辅助化疗用于早期乳腺癌的研究现状

到目前为止,国内外尚无单独针对 EBC 进行的 NAC 临床研究。国外已经有一项系统评价(Systematic Review, SR)^[2]和多项较大样本的随机对照研究(Randomized Controlled Trials, RCT)^[3-5]涉及到可手术乳腺癌(包括 55% ~ 84% 的 EBC)的 NAC 结果。比较一致的结论是:(1)按国际抗癌联盟(UICC)标准,用含蒽环类、紫杉类药物的化疗方案进行 2 ~ 8 个疗程,NAC 可达到相当比例的临床完全缓解率(cCR, 36.0% ~ 63.6%)和病理完全缓解率(pCR, 13.0% ~ 26.1%),且含紫杉类药物的联合化疗方案可提高 pCR 率;与术后化疗相比 NAC 不会增加与化疗相关的恶心、呕吐、脱发等并发症,且有降低发热性中性粒细胞减少症的趋势。(2)NAC 未显著改变可手术乳腺癌的 5 年、9 年生存率。(3)可手术乳腺癌经 NAC 后可提高保乳治疗(BCT)率。(4)NAC 达 pCR 的患者生存率优于 cCR 和 cNR 的患者;NAC 后可以通过局部肿瘤的病理评估(pCR 率、肿瘤残存率)预测生存和复发率。

国内针对 NAC 设计的 RCT 很少,主要为针对较大肿瘤(>3 cm 的可手术乳腺癌或晚期乳腺癌)的临床研究或分子水平的研究。很少有国内机构设计临床试验探讨 NAC 在 EBC 的应用价值。已查到的关于 NAC 的 RCT 仅回答了所选 NAC 方案的临床可行性、安全性和副作用等问题。

3 新辅助化疗对早期乳腺癌保乳手术(BCS)的影响

EBC 在 NAC 后行 BCS 的目的是切除可能残留的癌灶并获得阴性的组织学边缘。切除的体积是化疗后的异常组织/部位,并未尝试切除化疗前病灶相应的体积。可能给围手术期的临床工作带来以下影响。

3.1 NAC 对早期乳腺癌 BCT 纳入标准的影响

临床研究结果显示:早期乳腺癌经 NAC 后,70.9% ~ 90.7%^[4,6-7]的患者可获得临床缓解;20% ~ 30%^[8-9]初始不适合保乳的患者达到保乳的标准。但在文献中尚没有公认的有关 NAC 后保乳手术的纳入标准和排除标准的描述。M. D. Anderson 癌症中心(MDACC)^[10]执行的 NAC 后 BCT 纳入标准为:NAC 后能够完全切除残留病灶并保持可接受美学结果的患者;禁忌证为遍布于乳腺内的微小钙化灶、多中心疾病、不能获得阴性切缘的患者;或因 cCR 不能确定原发肿瘤位置的或术后 X 显像异常、不能或不希望接受放射治疗的、有放射治疗禁忌证的患者。在参考国内外大量文献的基础上,笔者认为在纳

入标准中应该参考以下指标:化疗后、手术前综合评估残余肿瘤大小及分布,其他要求同常规 EBC 保乳标准,即术前乳房钼靶检查为单发肿瘤,肿瘤距乳头 3 cm 以上,保乳术后能获得较好的外形,患者愿意保乳并签字,能得到良好随访的患者,治疗单位具有良好的放射治疗设备和技术。

大多数 I、II 期乳腺癌患者初始就符合保乳手术的纳入标准,NAC 后达 cCR、cPR 或病情稳定(SD)的患者,理论上不会改变其保乳手术计划。对其中极少数在 NAC 时发生肿瘤进展的病例,美国 NCCN(2007)^[11]指南建议行乳房切除术。

3.2 术前怎样判断残余肿瘤的边界

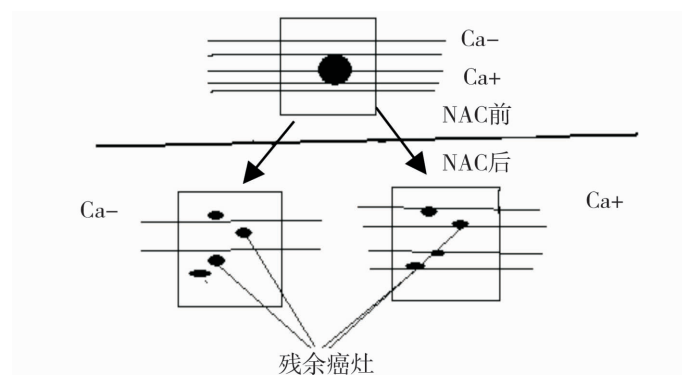
NAC 后残余肿瘤的边界可通过体检和影像学检查确定。通过触诊了解肿瘤的部位,与周围组织的关系并用卡尺等测量其大小(对可触摸的肿瘤,此步骤必不可少)。影像学检查 NAC 后的 EBC 各有以下价值:(1)超声影像。其可以较全面地了解肿瘤的位置、深度、周围浸润情况,可以通过比较 NAC 前后瘤床的垂直径线和血流变化来监测肿瘤对 NAC 的反映,可以结合放入的金属夹术中探查并决定切除边界。但是,其不能区别完全缓解后的瘢痕组织,缺乏较好的前后图像对比,检查误差较大。(2)乳腺钼靶照相。通过 NAC 前后的影像对照了解肿块的轮廓、周围毛刺变化以及有无新生钙化灶的出现,可参照包块内的金属异物、钙化灶的位置帮助设定术中切除范围。但该方法发现残余肿瘤的敏感性和特异性都还不够理想(Helvis^[12]报告分别为 77% 和 79%)。(3)乳腺 CT 显像。CT 具有较好的密度分辨率,增强 CT 更易分辨 NAC 后包块的边界,还能判断有无腋窝和内乳区淋巴结转移或胸内转移。Moyses 等^[13]比较 43 例患者的术前 CT 和组织病理学检查结果后认为:CT 评价残余肿瘤的边界较敏感,但可能过度估计分散的或多中心的肿瘤病变。Akachi Tanaka 等^[14]比较了已接受 4 疗程 NAC 治疗的 42 例患者的临床检查、乳腺照相、超声检查和术前 CT 检查结果,认为 CT 对残余肿瘤的评价与组织病理学的一致性最好。CT 检查简单、快捷、有效、普及性强,可在临床广泛应用。(4)乳腺 MRI 显像。增强 MRI 通过脂肪抑制技术,能够更清晰的显示病变的位置、形态、边界和内部结构,对年轻女性和结构致密的乳房较钼靶更有检查优势。研究发现 MRI 测定 NAC 后乳腺残余肿瘤的敏感性为 95% ~ 97%,但特异性变化为 30% ~ 97%^[15]。Abraham 等^[16]认为 MRI 是目前评价肿瘤对新辅助化疗反映最好方法,但费用昂贵,不宜广泛使用。为使术前根据肿

瘤边界计划的术中切除范围更加可靠,NCCN(2007)指南建议同时联合使用多种检查技术。但 NAC 后影像学上根据密度变化而判断的肿瘤缩小并不能绝对正确的反映肿瘤真实的缩小程度,靠它确定的肿瘤边界也不一定是真实的无瘤边界,因此术中进一步判断手术切缘就显得更加重要。

3.3 如何确保术中切缘阴性

3.3.1 NAC 后病理下的肿瘤退缩情况模型:NAC 后原发性肿瘤的变化是多种形式的,可以是全部肿瘤细胞都消失并为纤维组织代替或仅存少量原位癌灶;可以表现为向心性退缩,残留病灶仅占原病灶的一部分;但更多的退缩形式是肿瘤的残留微小病灶满布于初始瘤床的“筛状退缩”。

3.3.2 分散的残留病灶可能对术中标本切检造成的影响:直接根据 NAC 后临床或影像学可辨识的包块决定的 BCS 切除范围可能导致周围微小病灶的残留、术中容易出现切缘阳性;如果切片不够薄,可能出现假阴性(图 1)。



NAC: 新辅助化疗; 左: 切缘阴性示意图; 右: 切缘阳性示意图

图 1 NAC 后残余癌灶与术中冰冻切缘情况的关系

3.3.3 术中定位手术的范围:术中定位标记有自身标记和外源性附加标记两种。最常用的自身标记有原发性肿瘤内钙化灶定位法、以乳头为中心的坐标定位法^[17]。外源性标记有体外标记和体内置入两种。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)在 NAC 前,将乳腺肿瘤投影在一个与患者乳房外形一致的透明格子模型上,并记录肿瘤的位置和大小,手术时再用该模型对原发性肿瘤进行定位;体表纹身法也在临床中有较多的应用;M. D. Anderson 癌症中心对术前 NAC 反映良好且直径缩小至 2 cm 以下的肿瘤,经超声引导下在肿瘤四周放置不锈钢微形标记夹或铂金栓塞卷,术中用多种颜色标记切检标本的方向并将标本进行多层切片,每个切片进行放射照相。如果某标本中有高密

度区接近切缘,就沿相应方向扩大切除,并进行反复多点活检,以保证切缘离肿瘤残核的距离,但是金属夹可能移位是其缺点。

3.3.4 NAC 对保乳手术切除次数、切除组织量的影响:为降低 NAC + BCT 后的复发率,除常规保乳手术程序外,NAC 前体表标记初始肿瘤大小和 NAC 后多种检查措施确定肿瘤的残留癌灶范围是比较关键的步骤。NAC 后保乳的反复切除率很少有报道。M. D. Anderson 的研究结果显示:对初始直径小于 2 cm 的乳腺肿瘤,NAC 不影响 BCT 术中乳腺组织的切除量、重复切除率(re-excision rate)和乳腺手术总次数($P > 0.05$);NAC 可显著减少直径大于 2 cm 的肿瘤在 BCT 术中的切除量(213 cm^3 比 113 cm^3 , $P = 0.00$),但不会增加重复切除率。可以推测,NAC 不会增加乳腺癌保乳术中重复操作的次数,对直径大于 2 cm 的乳腺癌,NAC 后行 BCT 手术可以达到更好的局部美容效果。

3.4 NAC 对前哨淋巴结检查可行性的影响及其临床价值

腋窝淋巴结状况是乳腺癌分期和制定放化疗方案的重要依据。NAC 前腋窝淋巴结状况不详,可导致部分无淋巴结转移的 EBC 过度治疗。部分患者 NAC 后因淋巴结转阴,失去了腋窝淋巴结状况的原始资料,不能准确的进行疾病分期,难以评估腋窝淋巴结对 NAC 的疗效,也不能指导术后局部和全身治疗方案的制定。1977 年以来的国内外大量临床实践证明:前哨淋巴结活检(SLNB)可以为绝大多数 EBC 患者进行正确的淋巴结分期;在临床腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者,SLNB 预测腋窝淋巴结转移状况的准确率达到 97%^[18]。

3.4.1 NAC 前前哨淋巴结检查:NAC 前进行 SLNB,可以了解治疗前腋窝淋巴结状况并避免 NAC 后 SLNB 较高的假阴性率。Sabel 等^[19]对 25 例患者的研究结果显示,NAC 前 SLN 检出率为 100%,对 SLN 阳性患者 NAC 加术后 ALND 病检发现 60% 存在残余癌细胞。NCCN(2007)指南建议:常规选择可手术乳腺癌中临床腋窝淋巴结阳性的患者在 NAC 前进行 B 超引导下细针穿刺活检或采用 SLNB 判断腋窝淋巴结状态。目前,NAC 前 SLNB 可以帮助了解腋窝淋巴结阳性患者经 NAC 后的淋巴结 pCR 率,也可以结合术后腋窝淋巴结的整体状况帮助制定术后化放射治疗方案,但不能使部分经 NAC 后腋窝淋巴结 pCR 患者免于腋窝淋巴结清扫(ALND)。

3.4.2 NAC 后前哨淋巴结检查:2004 年,Xing 等^[20]发表的针对 21 项 RCT 中涉及 1273 例可手术乳腺癌患者的研究结果显示,NAC 后进行 SLNB 的正确率达 72% ~ 100%,敏感性达 67% ~ 100%。作者认为,NAC 后的 SLNB 能正确

反映 NAC 后临床腋窝淋巴结阴性患者的腋窝淋巴结状态,作为术中和术后的治疗决策依据比较可靠。因其假阴性率高达 12%,作者同时也建议临床医师应更仔细地评估 SLNB 的价值。

3.5 NAC 对术后局部并发症发生率的影响

有关这方面的影响,文献报道较少。NAC 组与术后化疗组的切口感染和皮瓣坏死率相似,前者的上肢水肿和上肢运动障碍发生率均低于术后化疗组,但差异无统计学意义^[21]。

4 NAC 对保乳术后其他综合治疗方案选择的影响

4.1 NAC + BCT 术后化疗方案的选择

常规 EBC 行 BCT 后是否化疗主要取决于组织学分级、腋窝淋巴结状态、ER 受体情况、HER-2 状态和血管、淋巴管浸润等可能导致复发率增高的因素。因为 NAC 改变了大多数患者的病变范围和腋窝淋巴结状态,怎样合理选择术后细胞毒性药物治疗的指征、方案和疗程? 目前还没有定论。Buccholz 等^[22]通过调查一组 NAC 后切除乳腺而未放射治疗的患者的局部复发率(LRR)来研究这一课题。他们发现 LRR 风险与化疗后病理的残余肿瘤大小、阳性淋巴结范畴(无、1、2、3、4 或更多)的关联比未经 NAC 治疗的同样体积肿瘤要高一些。NCCN(2007)指南建议对可手术乳腺癌经 NAC + BCT 治疗后应常规进行化疗,但无有关方案、疗程的建议。临床治疗实践方案如下:如果 NAC + BCT 治疗后,腋窝淋巴结检查有 3 枚以上阳性则给予术后化疗 4~6 疗程,并建议更换化疗方案;如果化疗前 SLNB 显示腋窝淋巴结阳性而术后腋窝淋巴结评估阴性的患者,应该在手术前后总共完成 4~6 周期的化疗;对术前 SLNB 阴性的患者,如果不存在导致复发率增高的因素,术后可以不再化疗,如果同时存在以上因素,应参考残余肿瘤的大小和肿瘤对 NAC 方案的反应决定是否行术后化疗。

4.2 NAC 对 EBC 放射治疗的影响

目前的临床研究对 NAC + BCT 治疗后的患者均选择常规放射治疗,并且没有调整放射剂量和放射范围变化的报道。外科医师知道,术后的放射治疗方案应根据疾病的病理范围决定,用于治疗乳腺癌的放射剂量和放射野不受化疗方案和手术方案调整的影响。但是,NAC 的使用可能影响关于局部淋巴结放射方案的决定,特别是阳性淋巴结的数量常常是腋顶部和锁骨上窝是否

进入放射野的原始决定因素。那么,应该怎样决定 NAC 后行乳腺切除术的 EBC 患者的放射治疗方案? NAC + BCT 后的放射治疗方案又该进行怎样的调整? 目前尚无相关的研究结论和专家意见。

4.3 NAC 是否影响 EBC 术后的内分泌治疗

乳腺癌内分泌治疗的目的是降低体内雌激素对肿瘤细胞的影响,适用于 ER(+)或 PR(+)的所有女性乳腺癌患者,但对直径小于 1 cm 且核分期低的乳腺肿瘤,因复发风险极低,可以不用内分泌治疗。目前的部分研究^[23]发现, NAC 不会改变乳腺癌患者体内的 ER、PR 状态,因此可以推测 NAC 不会影响术后的内分泌治疗方案。

5 未来可能的研究方向

根据文中的 EBC 定义,在临床上可分成两个亚组讨论:(1)原发肿瘤直径 > 3 cm 的乳腺癌,经 NAC 后可以提高保乳率,可能减少局部的组织切除量,是已有的国内外关于 EBC 研究的主要对象,但尚无 RCT 探讨 NAC 对保乳手术程序的影响。(2)原发肿瘤 ≤ 3 cm 的乳腺癌,本身就符合保乳手术的纳入标准。现有的乳腺癌临床实践指南(BHGI^[24]、St. Gallen 2007、NCCN2007)均未建议对这部分患者进行 NAC,也未提及对这部分 EBC 患者进行 NAC 可能带来的利弊。如果 NAC 不会影响此部分患者的 BCT 率、组织切除量和生存率,是否有必要冒着延搁治疗和过度化疗的风险而安排 NAC 治疗?

总之, NAC 治疗 EBC 的最大优势是它允许在活体评估化疗反应并为新的系统治疗策略研究和患者的愈后评估提供了一种模型。另外,它能使部分体积相对较大的肿瘤降期、降级,给患者提供了唯一的 BCT 机会。NAC 后保乳因肿瘤降期,术前计划和术中显微镜下判断无瘤切缘似乎更加困难,会导致更多的附加手术程序。术中确定切缘阴性的步骤较复杂,在实施 NAC 后的 BCT 时具有相当的临床挑战性,要求由经验丰富的乳腺科医师完成。EBC 的 NAC + BCT 治疗要求多个肿瘤治疗相关学科包括肿瘤科、乳腺外科、放射科和病理科密切协作共同完成。NAC 在直径小于 3 cm 的可保乳 EBC 中的应用价值、指征等问题还需进一步研究和讨论。

【关键词】 新辅助化疗; 早期乳腺癌; 保乳治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Goldie J H, Goldman A J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63: 1727 – 1733.
- [2] Mieog J S, van der Hage J A, van de Velde C J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18: CD005002.
- [3] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, *et al.* Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 8715 – 8721.
- [4] 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, 30: 96 – 102.
- [5] Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, *et al.* Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 4958 – 4965.
- [6] Bear H D, Anderson S, Brown A, *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21: 4165 – 4174.
- [7] Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al.* Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early breast carcinoma. *Breast Cancer*, 2005, 12: 99 – 103.
- [8] Kuerer H M, Singletary S E, Buzdar A U, *et al.* Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg*, 2001, 182: 601 – 608.
- [9] Newman L A, Buzdar A U, Singletary S E, *et al.* A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9: 228 – 234.
- [10] Buchholz T A, Hunt K K, Whitman G J, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer*, 2003, 98: 1150 – 1160.
- [11] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-V. 2. 2007. <http://www.nccn.org>.
- [12] Helvie M A, Joynt L K, Cody R L, *et al.* Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. *Radiology*, 1996, 198: 327 – 332.
- [13] Moyses B, Haegele P, Rodier J F, *et al.* Assessment of response by breast helical computed tomography to neoadjuvant chemotherapy in large inflammatory breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2002, 2: 304 – 310.
- [14] Akashi Tanaka S, Fukutomi T, Watanabe T, *et al.* Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer*, 2001, 96: 66 – 73.
- [15] Boetes C, Strijk S P, Holland R, *et al.* False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol*, 1997, 7: 1231 – 1234.
- [16] Abraham D C, Jones R C, Jones S E, *et al.* Evaluating of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*, 1996, 78: 91 – 100.
- [17] 贾海霞, 苏逢锡, 郭巨江, 等. 乳腺癌新辅助化疗的坐标定位法. *中华普外科杂志*, 2006, 21: 225 – 226.
- [18] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, *et al.* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Inst*, 1999, 91: 368 – 373.
- [19] Sabel M S, Schott A F, Kleer C G, *et al.* Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*, 2003, 186: 102 – 105.

- [20] Xing Y, Foy M, Cox D D, *et al.* Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Am Soc Clin Oncol*, 2004, 17: 561 – 564.
- [21] 刘慧. 新辅助化疗在可手术乳腺癌的应用研(研究生论文). 郑州: 郑州大学, 2004.
- [22] Buchholz T A, Tucker S L, Masullo L, *et al.* Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 17 – 23.
- [23] Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER-2/*neu*, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch*, 2005, 446: 489 – 496.
- [24] Eniu A, Carlson R W, Aziz Z, Bines J, *et al.* Breast cancer in limited-resource countries; treatment and allocation of resources. *Breast J*, 2006, 12: 38 – 53.

(收稿日期: 2008-06-17)

(本文编辑: 罗承丽)

罗静. 新辅助化疗对早期乳腺癌保乳治疗的影响[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(3): 315 – 323.