

## • 专家论坛 •

## 乳腺癌新辅助化疗的实践与思考

孙强

乳腺癌治疗的目的是提高患者的生存率和生活质量。目前,乳腺病领域的同行已形成共识:乳腺癌治疗最有效手段是早发现、早治疗。而早发现的目的是为了早治疗,临床医师既要尽可能早地对患者进行全身治疗,更要争分夺秒地进行有效、彻底的局部治疗。因为原发灶是肿瘤发展的源头,有很多患者仅行手术治疗就可达到长期存活,任何理由的早发现、晚治疗都是不可取的。

新辅助化疗是指在手术前先给予全身的化疗药物治疗。新辅助化疗虽然有个“新”字,但并不是一种新的治疗方法,而仅是指在全身治疗的时间点上与辅助化疗不同<sup>[1]</sup>。新辅助化疗应用于乳腺癌已经有 40 年的历史。随着辅助化疗在乳腺癌治疗中地位的确立,新辅助化疗就开始被用于不可手术的局部晚期乳腺癌,通过化疗缩小肿瘤,从而使不可手术的患者获得手术治疗的机会,大大提高了这些患者的生活质量<sup>[2]</sup>。本院从 20 世纪 80 年代开始对不可手术的局部晚期乳腺癌患者应用新辅助化疗,也取得了很好的疗效<sup>[3]</sup>。随后,在可手术乳腺癌患者中,一些临床试验也证实,新辅助化疗可使肿瘤缩小,从而使一部分有保乳愿望、其他条件都符合保乳标准、仅因为肿瘤体积太大而不能保乳的患者达到了保乳的目的,提高了乳腺癌患者的保乳率<sup>[4]</sup>。但是,在可手术乳腺癌患者中,除了提高保乳率的目的外,新辅助化疗的临床应用还存在一些争议和误区。

## 1 新辅助化疗能否改善患者的预后

20 世纪 60 年代,随着乳腺癌 Fisher 学说的提出,乳腺癌的治疗从单纯局部治疗的 Halsted 时代进入到更加注重全身治疗的 Fisher 时代,乳腺癌开始被认为“是一种全身性疾病”。而且,Fisher 等<sup>[5]</sup>通过一系列动物模型发现,切除乳腺癌原发病灶会导致“肿瘤生长因子”的释放,从而促进远处“转移灶”的生长,而原发灶切除前先给予全身化疗则可以抑制这种“肿瘤生长因子”的释放,从而抑制“转移灶”的生长。因此,有学者认为新辅助化疗比辅助化疗更早地针对全身微转移灶进行治疗,从而认为新辅助化疗的治疗效果会更好,甚至有学者认为新辅助化疗能“降危”,复发转移的高危人群都应该接受新辅助化疗。那么,这在实验动物中获得的结论适用于临床吗?新辅助化疗能比辅助

化疗更好的降低患者复发转移风险从而延长患者的生存期吗?

在讨论这个问题前,首先回顾一下 Fisher 动物模型是如何建立的。这项实验分别在裸鼠的左腿和右腿种植数量不同的肿瘤细胞,使右腿形成直径 5~7 mm 的移植瘤,左腿形成直径 3~5 mm 的移植瘤,将位于右腿体积较大的移植瘤定义为“原发灶”,而将左腿体积较小的移植瘤定义为“转移灶”或者“残留病灶”,然后将右腿切除来观察左腿上移植瘤的增殖情况<sup>[5]</sup>。因此,所谓的“转移灶”并非由“原发灶”转移而形成的,与临床中患者的实际情况并不相符。为了在循证医学水平证实这个问题,从 80 年代中期开始,学者们陆续进行了一系列的前瞻性随机对照研究,其中规模最大的试验为 NSABP B-18 和 B-27 试验<sup>[4]</sup>。NSABP B-18 试验的研究目标有 3 个:(1)多柔比星+环磷酰胺(doxorubicin + cyclophosphamide, AC)术前新辅助化疗与术后辅助化疗相比,能否提高患者的无瘤生存率(disease-free survival, DFS)和总体生存率(overall survival, OS);(2)肿瘤对新辅助化疗的反应是否与预后相关;(3)新辅助化疗能否提高保乳率。目前最新公布的数据为中位随访时间 16 年的研究结果:(1)新辅助化疗与辅助化疗的 DFS 和 OS 差异无统计学意义;(2)新辅助化疗中获得病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)患者的 DFS 和 OS 优于非 pCR 患者;(3)新辅助化疗能提高患者的保乳率<sup>[4]</sup>。B-27 试验共入组 2411 例患者,随机分成 3 组:AC 新辅助化疗后手术(AC→手术),AC 序贯多西紫杉醇(docetaxel, T)新辅助化疗后手术(AC→T→手术),AC 新辅助化疗后手术并继续 T 辅助化疗(AC→手术→T)。B-27 的研究目标为评价新辅助化疗在 AC 的基础上加用 T 能否提高可手术乳腺癌患者的 DFS 和 OS。最新公布的数据为中位随访 8.5 年的研究结果:新辅助化疗方案在 AC 的基础上加用 T 能使患者的 pCR 率从 13% 提高到 26%,但并不能改善患者的 DFS 和 OS<sup>[4]</sup>。对 11 项临床试验共 3946 例患者进行的荟萃分析结果也表明:新辅助化疗与辅助化疗相比,并不能提高患者的 DFS、OS、无远处转移生存率,反而增加了局部复发的风险<sup>[6]</sup>。当然,新辅助化疗局部复发风险的增加可能与保乳率的提高以及部分临床完全缓解(complete response, CR)的患者只进行了放射治疗而未行手术治疗有关。

总而言之,虽然有假说认为新辅助化疗能使患者尽早接受全身治疗从而可能改善预后,但是,至今仍然没有大型随机对照试验能证实这个假说。所以,目前认为新辅助化疗和辅助化疗在 DFS 和 OS 方面是没有差异的,新辅助化疗并不能“降危”<sup>[4,7]</sup>。

## 2 新辅助化疗 pCR 与生存率的关系

pCR 通常定义为乳腺中无浸润性癌成分;在有些临床试验中也定义为乳

腺和腋窝都无浸润性癌成分。

NSABP B-18 和 B-27 试验都发现新辅助化疗中获得 pCR 者的生存率明显优于非 pCR 者,因此,有些学者认为达到 pCR 的患者通过新辅助化疗提高了生存率,并将此作为新辅助化疗的优点或者作为选择新辅助化疗的理由。有学者甚至认为在新辅助化疗中应该将 pCR 作为追求的目标,只要患者有可能达到 pCR,就不要停止新辅助化疗。

对于这个问题的理解首先要明确一点,在 B-18 和 B-27 试验中参与比较的 pCR 和非 pCR 患者都接受了新辅助化疗,也就是说,是新辅助化疗中 2 个亚组之间的比较,而不是新辅助化疗与辅助化疗之间的比较,因此,不能通过 pCR 与非 pCR 的比较而得出新辅助化疗与辅助化疗孰优孰劣的结论。

那么,达到 pCR 的患者是否因为选择了新辅助化疗而没有选择辅助化疗,从而获得了生存率的提高?

由于 NSABP B-18 和 B-27 试验都明确表明,新辅助化疗和辅助化疗的 DFS 和 OS 没有差异,因此,对于这个问题可以通过两种可能性进行理解。一种可能的情况是,达到 pCR 的患者确实通过新辅助化疗提高了生存率,但是,总体生存率并没有改变,那么,结果只能是非 pCR 的患者由于新辅助化疗使之生存率降低了。如果有患者获益,那么肯定有患者受损,才能保证总体没有变化。如果上述推论成立,那么 pCR 患者的获益则是建立在损害非 pCR 患者利益的基础之上的。另一种可能的情况是,对新辅助化疗中获 pCR 的患者自身而言,术后化疗效果也一样是好的,自身的生存率并没有改变。从这种意义上说,新辅助化疗仅是一个筛选试验,把对化疗敏感、预后好的患者挑选了出来,而这部分患者通过辅助化疗同样也能获益,新辅助化疗并没有增加生存人群的数量。从伦理上而言,更希望是第 2 种情况,因为“不伤害”是行医的最首要原则。

事实上,一些临床试验已经表明,提高 pCR 率并不能提高总生存率,获 pCR 的患者从辅助化疗中同样可以获益。在 NSABP B-27 试验中,第 2 组为 AC→T→手术,第 3 组为 AC→手术→T。第 2 组由于新辅助化疗方案中加入了 T, pCR 率为 26%,第 3 组将 T 用于辅助化疗,而新辅助化疗中仅用 AC, pCR 率为 13%,虽然第 2 组比第 3 组的 pCR 率升高了 1 倍,但是两组的 8 年 DFS 都为 62%, OS 都为 75%<sup>[4]</sup>。这表明第 2 组 pCR 率的提高是因为加入了更加有效的 T,将 T 用于辅助化疗患者同样也能获益, pCR 并不能提高患者的总生存率。

由此可见,能否获得 pCR 是由肿瘤对药物的内在特性决定的,患者是否可以从化疗中获益并不会因为术前化疗还是术后化疗而发生改变。乳腺癌治疗的目标是提高患者的生活质量和生存率,况且,并非所有 pCR 的患者都不会复发和转移,也并非所有非 pCR 的患者都会复发和转移, pCR 不能代表 DFS 和 OS,所以,乳腺

癌治疗的终极目标并非 pCR, pCR“不需要追求”。更何况, pCR 的定义只是原发病灶中无浸润性癌成分, 手术切除则可以使所有可手术的患者都达到“pCR”。

### 3 新辅助化疗是否为有效的体内药敏试验

与辅助化疗相比, 新辅助化疗存在可评估疗效的病灶, 因此有些学者认为新辅助化疗可以进行体内药敏试验, “摸着石头过河”, 而辅助治疗则是“挖了石头过河”, 疗效是“一笔糊涂账”。这种说法似乎有一定道理, 因此成为一部分学者选择新辅助化疗的重要原因。

然而, 目前的临床试验都表明新辅助化疗的“体内药敏试验”在临床实践中是不可行的。在德国进行的一项前瞻性研究 GeparTrio 试验中, 受试者达 2090 例, 所有受试者先进行 2 个疗程的多西紫杉醇+多柔比星+环磷酰胺(docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide, TAC)新辅助化疗, 然后进行疗效评估, 将 TAC 无效的患者随机分成 2 组, 一组继续 4 个疗程的 TAC, 另一组换成没有交叉耐药的长春瑞滨+卡培他滨(vinorelbine+capecitabine, NX)<sup>[8]</sup>。研究结果表明, 对 2 个疗程 TAC 无效的患者, 如果继续原方案 TAC 治疗, 采用超声或查体评估的总体有效率(CR+PR)仍可达到 69.5%, pCR 率为 5.3%; 而换成没有交叉耐药的 NX 方案后总体有效率也仅为 62.5%, pCR 率为 6%, 换药与不换药两者差异无统计学意义。在保乳率方面两者也没有差异。这一结果表明, 对于初始治疗无效的患者, 如果继续使用原方案仍存在有效的可能性, 但是, 即使换成无交叉耐药的方案, 仍然很有可能无效。另一项在英国进行的有关新辅助化疗药敏试验的前瞻性研究 Aberdeen 试验也证实新辅助化疗的“药敏试验”在临床中是不可行的。在这项研究中, 所有的受试者先接受 4 个疗程的环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松(cyclophosphamide + vincristine + doxorubicin + prednisone, CVAP)方案化疗, 无效者换成多西紫杉醇, 有效者随机分成多西紫杉醇或者继续 CVAP 化疗 4 个疗程, 然后进行手术<sup>[9]</sup>。结果表明: 对于初始治疗有效的患者, 继续原方案的 pCR 率为 15%, 换成多西紫杉醇后 pCR 率提高到 31%, 也就是说, 原方案有效的患者, 换成其他方案后可能更有效; 而 CVAP 失败的患者, 即使换成多西紫杉醇, pCR 率仍只有 2%, 这与 GeparTrio 的结果也是一致的。而且, Aberdeen 试验还发现, CVAP 初始治疗有效的患者, 如果继续原方案进行新辅助化疗, 总体有效率仅为 64%, 而且有 3.5% 的患者甚至疾病进展(progression disease, PD), 也就是说, 1/3 初始治疗有效的患者, 如果继续原方案治疗将会变成无效, 甚至出现 PD。上述两个前瞻性研究用确凿的数据证实新辅助化疗的体内药敏试验在临床实践中是行不通的<sup>[10]</sup>。

事实上, 经验医学的时代已经过去, 临床治疗需要循证。辅助治疗已经有

大量前瞻性临床试验证据以及基于循证医学的指南,并可以根据患者的受体情况、分子分型以及复发转移风险等因素进行规范化及个体化治疗,因此辅助化疗并不是“一笔糊涂账”。大量前瞻性试验已经明确证实,除非是为了提高保乳率,对可手术的乳腺癌患者,新辅助化疗与辅助化疗相比没有任何益处。而且新辅助化疗过程中进展的患者,可能因此而失去保乳甚至手术的机会,严重影响患者的生活质量。乳腺癌治疗的目的是“过河”——改善患者的生活质量,提高其生存率,那么既然我们已经会“游泳”了,为什么还要“摸着石头过河”呢,更何况“石头”还有可能会“伤人”。

#### 4 新辅助化疗的疗程选择与手术时机

对于新辅助化疗的疗程,目前还有许多争议。有些学者认为新辅助化疗需要 6~8 个疗程,甚至更长,才能达到目的。乳腺癌治疗的目的应该是提高生存率和改善生活质量。之前提到的 GeparTrio 试验对这个问题也进行了研究<sup>[8]</sup>。GeparTrio 试验将 2 个疗程 TAC 有效者随机分成 2 组,分别继续 4 个疗程的 TAC 或者延长至 6 个疗程,以确定用更多的疗程能否提高 pCR 率或者保乳率。研究结果表明:延长新辅助化疗的疗程并没有提高 pCR 率和保乳率,反而增加了化疗的不良反应,影响患者的手术及术后恢复。对于新辅助化疗能获得 pCR 的患者,即使术前的疗程不足而没有达到 pCR,在术后的辅助化疗中,同样也能从化疗中获得相同的疗效。然而,不必要的延长疗程,可能导致一部分开始对化疗敏感的肿瘤细胞出现继发耐药,使本来已经缩小的肿瘤再次长大,甚至失去手术机会。新辅助化疗的“目的”不是 pCR,而是为了提高手术切除率,提高保乳率。所以,一旦肿瘤缩小到可以手术或者保乳的程度,就应该停止新辅助化疗进行手术,在术后的辅助化疗中继续完成疗程。

#### 5 新辅助化疗的适应证

新辅助化疗的适应证曾被认为“所有适合辅助化疗的乳腺癌都可以行新辅助化疗”<sup>[11]</sup>。但大量的研究证实,新辅助化疗除了提高切除率和保乳率以外,与辅助化疗相比没有其他任何益处,反而可能使部分进展期患者失去保乳或者手术的机会。而且,术前判断是否需要辅助化疗是非常困难的,例如:术前无法准确判断淋巴结转移状况,粗针穿刺结果可能没有代表性,也无法判断脉管瘤栓情况,有些体积较大但以原位癌为主的肿瘤可能术后不需要辅助化疗。上述适应证源于国际专家委员会(International Expert Panel)2006 年共识。事实上,该委员会在最新共识中已对此进行了修改<sup>[12]</sup>,并与最新 NCCN 指南和 St·Gallen 共识保持了一致,即新辅助化疗的适应证是:(1)不可手术的局部晚期乳腺癌(Ⅲ期,不含 T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>),用于提高切除率;(2)可手术的乳腺癌(Ⅱ<sub>A</sub>、Ⅱ<sub>B</sub> 及

T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), 患者有强烈的保乳意愿, 除了肿瘤大小外, 其他条件均符合保乳标准, 用于提高保乳的成功率。除非进行设计严谨、符合正规程序的临床试验, 否则不建议对适应证以外的患者进行新辅助化疗。在此, 还需要明确“局部晚期”和“不可手术”的概念。根据 NCCN 最新指南, III 期即被称之为局部晚期肿瘤, 但局部晚期不代表不可手术, III 期中的 T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 归于可手术的局部晚期肿瘤。也就是说, 除非出于保乳目的, 否则肿瘤大小不是选择新辅助化疗的依据, 而且肿瘤体积越大的患者出现进展而失去手术机会的风险更高。

综上所述, 在临床实践中, 对于乳腺癌新辅助化疗, 临床医师必须保持清醒的头脑, 严格遵循原则, 不要让能手术的患者失去手术机会, 不要让能保乳的患者失去保乳机会。

【关键词】 乳腺肿瘤; 新辅助化疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] Mieog JS, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(9): 1423-1434.
- [2] Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer[J]. Cancer Res, 1992, 52(8): 2127-2137.
- [3] 孙强, 周易冬, 黄汉源, 等. 新辅助治疗在局部晚期乳腺癌中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(4): 283-285.
- [4] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, 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] Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al. Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice[J]. Cancer Res, 1989, 49(8): 2002-2004.
- [6] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(3): 188-194.
- [7] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 814-819.
- [8] von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(8): 542-551.
- [9] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6): 1456-1466.
- [10] Esteva FJ, Hortobagyi GN. Can early response assessment guide neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer[J]? J Natl Cancer Inst, 2008, 100(8): 521-523.
- [11] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006[J]. Ann Oncol, 2007, 18(12): 1927-1934.
- [12] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel[J]. Cancer, 2010, 116(5): 1184-1191.

(收稿日期: 2011-03-15)

(本文编辑: 罗承丽)

孙强. 乳腺癌新辅助化疗的实践与思考[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(3): 266-271.