

· 综述 ·

乳腺癌新辅助化疗研究进展

刘晶晶 张瑾

随着对乳腺癌是一种全身性疾病的认识转变,乳腺癌的治疗重点亦从以往的手术治疗转向早期全身治疗的新模式,其中最重要的是新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy, NCT)。一些大规模的临床试验也肯定了新辅助化疗在乳腺癌全身性综合治疗方面的价值。由于新辅助化疗实践的不断深入,对乳腺癌从基础到临床各方面有了更新的认识。

1 NCT 的依据及临床意义

1.1 降低临床分期,提高保留乳房率

NCT 可以减小原发肿瘤的大小,从而降低肿瘤的分期,有利于肿瘤的切除及保留乳房的机会^[1]。对处于较高分期的乳腺癌患者,NCT 可使肿瘤明显缩小,降低临床分期,改善预后。大量的文献资料显示,经 3~4 个周期的 NCT 后,有 50%~70% 的乳腺癌肿块可缩小 50% 以上。这对于局部晚期乳腺癌的病变来说,NCT 使局部肿瘤易于切除,使不可切除的病变成为可切除的病变,并提高保留乳房率,不仅显著提高了肿瘤局部治疗的效果,而且通过全身化疗使已存在的周身亚临床转移灶得以控制,使患者的生存率有所改善。

1.2 指导化疗方案的选择

以原发肿瘤大小作为评价的标准,观察 NCT 前后肿瘤大小、病理学及生物学指标的变化,直观了解肿瘤对化疗药物和方案是否敏感、有效。通过观察发现某些不敏感的化疗药物,进行及时调整,更换有效化疗药物,为制订高效化疗方案提供可信依据,最大可能地提高化疗效果。

1.3 提高病理完全缓解率

病理完全缓解率(pathological complete remission, pCR)是指乳腺肿瘤和淋巴结的病变完全消失。NCT 可使一部分乳腺癌患者获得 pCR。pCR 更重要的意义在于对远期生存率的影响。目前影响最大的临床试验 NSABP B-18^[2]对入选的 1523 例可手术乳腺癌患者随访 10 年,NCT 组中临床缓解率达 79%,其中完全缓解(complete remission, CR)36%,部分缓解(partial remission, PR)43%,原发肿瘤对化疗反应好的(CR 和 PR)及腋窝淋巴结转移阴性者的生存率有

显著提高,尤其获得 pCR 患者的 5 年生存率为 85%,未获得 pCR 者的 5 年生存率为 58%。惠锐等^[3]选择 2000 年 10 月至 2001 年 8 月在天津肿瘤医院乳腺科接受新辅助化疗、化疗后手术的 196 例 II_B ~ III_B 期乳腺癌患者,发现新辅助化疗后获得 pCR 的患者 20 例(10.2%),5 年总生存率 62.8% ($P<0.01$),中位生存期为 61 个月 ($P<0.01$)。但 NCT 是否优于术后辅助化疗的远期效果,仍有待多中心、大样本、长期随访的结果来评估。

2 乳腺癌组织中与 NCT 相关的主要生物学因子

2.1 原癌基因 HER-2 与化疗效果

HER-2 对 NCT 疗效的影响一直引人关注。Calleoni 等^[4]报道了 73 例乳腺癌 NCT 患者,其中 7 例 HER-2 阳性表达的患者中有 6 例对阿霉素新辅助化疗反应明显增强。Gregory 等^[5]在 283 例患者 NCT 与辅助化疗的对比试验中证实,HER-2 与化疗缓解显著相关,HER-2 过表达的患者缓解率低,在 HER-2 阴性 NCT 组无瘤生存率(disease free survival, DFS)显著高于其他组 ($P<0.05$)。但在 Zhang 等^[6]报道的 97 例 I ~ III 期乳腺癌患者采用氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺(FAC)方案 NCT 6 个周期,未发现 HER-2 表达与疗效有明显关系。Taucher 等^[7]对 97 例乳腺癌患者采用表柔比星+多西紫杉醇方案化疗,证实化疗前、后 HER-2 在癌组织中表达无变化,患者对表柔比星、多西紫杉醇敏感与否与 HER-2 表达无相关性。故 HER-2 对于新辅助化疗的影响尚且需要大规模临床试验的进一步分析。

2.2 Ki-67 与化疗效果

评价细胞增殖的标志物尚无统一标准,目前应用最多的是 Ki-67,其阳性表达与肿瘤细胞增殖阳性明显相关。而化疗药物对增殖活跃的肿瘤细胞杀伤力更强,因此 Ki-67 阳性表达者化疗效果较好。Euler 等^[8]报道 156 例晚期乳腺癌(LABC)的多中心随机试验,比较 EC(表柔吡星和环磷酰胺)方案 NCT 前、后雌激素受体(ER)、HER-2、p53、Ki-67 等指标与预后的相关性,发现 Ki-67 是临床反应最好的指标, Ki-67 表达下降与肿瘤缓解相关, Ki-67 表达下降者生存率高。Pohl 等^[9]发现 Ki-67 在 NCT 前后表达水平无变化,但 Ki-67 高表达与部分缓解率具有显著相关性,阳性与阴性表达者分别为 40% 和 20% ($P=0.02$),说明肿瘤细胞增殖活性高者对化疗更敏感。

2.3 细胞凋亡与化疗效果

肿瘤发生、发展的一个重要机制是细胞凋亡不足。抗肿瘤药物不仅诱导肿瘤细胞的凋亡,同时也诱导正常细胞尤其是增生活跃的如骨髓细胞、上皮细

胞的凋亡。Davis 等^[10]通过对 30 例乳腺癌患者用多西他赛和阿霉素方案 NCT 前、后空芯针取活检组织,动态检测细胞凋亡变化;结果发现,化疗后肿瘤的病理学反应与化疗诱导肿瘤细胞凋亡程度直接相关,化疗 24 h 后细胞凋亡呈高水平者疗效好。邵志敏等^[11]研究显示 NCT 后肿瘤细胞的凋亡指数(AI)升高与肿瘤临床缓解及患者生存相关,但不能预测总体生存。如果肿瘤细胞产生耐药性,其在使用化疗药物的条件下凋亡仍会明显不足。bcl-2 家族蛋白是在细胞凋亡过程中起关键性作用的一组蛋白质,它包括两类蛋白质:一类是抗凋亡蛋白,包括 bcl-2、bclxl 等 10 余个成员;另一类是促凋亡蛋白,包括 bax、bak 等 10 余个成员。观察 NCT 前后 bcl-2 与 bax 的比值发现,其比值的降低与肿瘤细胞对 NCT 的敏感性存在显著相关^[12]。有文献报道,大多认为 NCT 前后 bcl-2 的表达并无显著性差异,因此不能作为 NCT 效果的判定标志^[13-14]。而在 NCT 前,bcl-2 呈低表达的患者更易通过 NCT 达到 pCR^[15]。

2.4 表皮生长因子受体与化疗效果

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 HER-2/neu 的家族成员之一。Buchholz 等^[15]检测了 82 例 LABC 患者 NCT 前肿瘤组织标本中 EGFR 的表达,发现其表达与化疗无明显相关性,阳性表达与阴性表达者的部分缓解率分别为 21% 和 12% ($P=0.389$);随访 9 年后,EGFR 阳性患者 DFS 和总生存率(OS)较差,阳性组和阴性组 DFS 分别为 43% 和 58% ($P=0.023$);OS 分别为 43% 和 60% ($P=0.037$)。

2.5 雌、孕激素受体与 NCT

乳腺癌与其他恶性肿瘤不同点之一在于它依靠雌激素生长^[16]。雌激素可直接促进细胞生长因子受体表达,亦可调节细胞原癌基因与肿瘤抑制基因的转录和翻译。ER 状态是预测乳腺癌对 NCT 是否敏感的较好指标。对接受不同方案 NCT 的 1731 例患者的回顾性分析表明,ER 阴性患者 pCR 率为 24%,ER 阳性患者仅为 8% ($P<0.01$)^[17]。而欧洲乳腺癌协作试验(ECTO 组)总结 1350 例接受 NCT 乳腺癌患者的资料后发现,42% 的 ER 阴性患者获得 pCR,而阳性患者仅为 12%,对该统计进行多变量分析显示 ER 是 NCT 疗效的独立预测因素^[18]。然而 NCT 是否会影响乳腺癌 ER、孕激素受体(PR)的表达仍有争议;Lo 等^[19]认为 NCT 对 ER、PR 表达无影响。而 Jain 等^[20]的研究发现 NCT 能影响部分 ER、PR 的表达,且与化疗的疗效无关。Makris 等^[21]的研究支持 NCT 能使部分乳腺癌组织中 ER、PR 表达发生变化,但认为这种作用与化疗的疗效有关,但该治疗方案中含有他莫昔芬,不能除外的是他莫昔芬引起 ER、PR 的改变。Lee 等^[22]认为化疗前后 ER、PR 表达之间的差异是因

标本取样不同引起,与 NCT 无关。

2.6 NCT 与基因表达

NCT 是唯一体内检测药物敏感性的方法,应用 DNA 微阵列技术和多基因联合检测等手段,可以发现体外预测肿瘤对化疗药物的敏感性。Ayers 等^[23]运用基因表达谱来预测 pCR。化疗前对肿瘤行细针活组织检查获得 RNA 后用包含 30721 人类序列克隆的 cDNA 微阵列去获取转录图谱发现,pCR 的阳性预测值为 100%,阴性预测值为 73%,敏感度为 43%;结果表明,这些转录谱有可能确定乳腺癌中基因表达方式,这就有可能得出临床上行 NCT 后 pCR 的预测因素。另外,Chang 等^[24]用基因表达谱预测乳腺癌多烯紫杉醇的治疗反应,结果表明,92 种基因预测因子与多烯紫杉醇的治疗反应有关,阳性预测值 92%,阴性预测值 83%。这些分子图谱可能在临床上用来测试多烯紫杉醇治疗是否敏感,从而减少乳腺癌不必要的治疗。

3 乳腺癌 NCT 的现状与展望

目前,NCT 已成为可手术乳腺癌患者治疗中十分重要的组成部分,并成为晚期乳腺癌局部治疗的标准方案之一。尽管 NCT 有诸多优势,但也存在一些问题与不足:(1)NCT 改变了原发肿瘤的分期,可能丢失了部分对判断预后有益的指标,例如由于 NCT 可使区域淋巴结缩小甚至消失,达到 pCR,从而可能使乳腺癌患者失去区域淋巴结转移情况这一乳腺癌十分重要的预后信息,因此影响传统预后指标的判定及手术和辅助治疗方案的设计。(2)NCT 无效的患者是否会延误局部治疗的进行?约 20% 的乳腺癌患者对 NCT 不敏感。对于这部分患者来说,由于手术治疗时间的推延,可使某些原本可经手术切除的肿瘤变为不能切除或不可治愈,从而对这部分患者的生存时间有一定影响。(3)NCT 后对肿瘤的大小产生较大影响,如何确定手术范围尚待商榷。NCT 后行保留乳房手术后,局部可能有肿瘤成分的残留。(4)NCT 后获得 pCR 的患者,在化疗结束后是否根据化疗前检测的 ER、PR 情况行内分泌治疗?(5)NCT 较高的化疗强度、较多的化疗周期降低了患者的免疫功能,是否增加手术危险性?(6)原位导管癌的发生率<5%,但细针穿刺病理活组织检查无法区分浸润性与非浸润性导管癌,NCT 可能使这部分患者接受过度治疗。尽管空心针活组织检查技术可获得组织明确诊断,但这项检查目前较昂贵,尚未普及,且对这种检查是否增加肿瘤转移的概率尚存争议。这些问题都需要临床医师和研究者在今后的医学实践中认真研究解决。

未来 NCT 的研究仍将集中在以下两方面:(1)肿瘤生物学因子在乳腺癌

NCT 疗效预测值的研究,了解乳腺癌患者肿瘤的某些生物学因子的表达情况及转归规律,对选择高效的化疗药物、制订个体化方案、预测治疗效果具有重要意义。(2)应用乳腺癌病灶对 NCT 敏感这一极佳的体内化疗模型,通过大规模的 I 期临床试验,筛选高效、低毒的化疗药物组合,确立相对的周期治疗强度,以提高乳腺癌 NCT 的疗效。

【关键词】 乳腺肿瘤;新辅助化疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Garces CA, Cance WG. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[J]. Am Surg, 2004, 70(7):565-569.
- [2] Mamounes EP, Wang J, Bryant J, et al. Patterns of loco-regional failure (LRF) in patients receiving neoadjuvant chemotherapy (NC): results from NSABP- 18[J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82 (Supple1):17-23.
- [3] 惠锐,张瑾,范宇. 乳腺癌新辅助化疗后病理缓解的临床意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(14):961-964.
- [4] Colleoni M, Orvieto E, Nolè F, et al. Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(4):574-579.
- [5] Gregory RK, Powles TJ, Salter J, et al. Prognostic relevance of cerbB2 expression following neoadjuvant chemotherapy in patients in a randomised trial of neoadjuvant versus adjuvant chemoendocrine therapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59 (2): 171- 175.
- [6] Zhang F, Yang Y, Smith T, et al. Correlation between HER-2 expression and response to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamid in patients with breast carcinoma[J]. Cancer, 2003, 97(7):1758-1765.
- [7] 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.
- [8] Euler U, Tulusan AH. An attempt to identify biological markers predicting response to primary chemotherapy with epirubiein/cyclophosphamid in locally advance breast cancer[C]. 2003 ASCO Annual Meeting.
- [9] Pohl G, Rudas M, Taucher S, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat. 2003, 78(1):97-103.
- [10] Davis DW, Buchholz TA, Hess KR, et al. Automated quantification of apoptosis after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: early assessment predicts clinical response[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3):955-960.
- [11] 邵志敏,李俊,吴昊,等. 术前化疗诱导乳腺癌细胞凋亡的临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(4):295-300.
- [12] Chintamani Singhal V, Singh JP, Lyall A, et al. Is drug induced toxicity a good predictor of response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? a prospective clinical study[J]. BMC Cancer, 2004, 4(1):48-56.
- [13] Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome[J]. Br J Cancer, 2003, 88(3): 406-412.
- [14] Pusztai L, Krishnamurti S, Perez CJ, et al. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer[J]. Cancer Invest, 2004, 22 (2):248-256.
- [15] Buchholz TA, Ang KK, Tu X, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with survival in breast cancer patient treated with doxorubicin based neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82 (Supple 1):122-126.
- [16] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 344(23): 276-285.
- [17] Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(7):1037-1044.
- [18] 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[J]. Clin

Cancer Res, 2005,11 (24 pt 1): 8715-8721.

- [19] Lo SS, Wang HC, Shyr YM, et al. Can the hormonal receptor status of primary breast cancer be altered by neoadjuvant chemotherapy? [J]. J Surg Oncol, 1994, 57(2):94-96.
- [20] 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.
- [21] Makris A, Powels TJ, Allred DC, et al. Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study [J]. Breast Cancer Res Treat,1999,53(1):51-59.
- [22] Lee SH, Chung MA, Quddus MR. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormonal receptor status in breast cancer [J]. Am J Surg, 2003, 186(4):384-390.
- [23] Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil,doxorubicin,and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol,2004,22(12):2284-2293.
- [24] Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. Lancet,2003,362(9381):362-369.

(收稿日期:2011-02-18)

(本文编辑:赵彬)

刘晶晶,张瑾. 乳腺癌新辅助化疗研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(1):67-72.

