

## · 专家论坛 ·

## 对乳腺癌新辅助化疗指征的探讨

孙强

根据最新的 NCCN 指南,乳腺癌术前全身治疗(主要是新辅助化疗)适用于:(1)Ⅱ<sub>A</sub>(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)、Ⅱ<sub>B</sub>(T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>、T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)、Ⅲ<sub>A</sub>(T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>)期的患者,有强烈的保留乳房意愿,除了肿瘤大小以外均符合保留乳房手术的条件;(2)Ⅲ期患者(除 T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> 外),暂不具备手术的条件<sup>[1]</sup>。根据该指南,乳腺癌术前全身治疗的目的可归纳为两条:第一,为可手术但肿瘤较大难以保留乳房的乳腺癌患者提高保留乳房率;第二,使暂时不可手术的局部晚期乳腺癌能够手术切除。由此可见,新辅助治疗的根本目的是为手术创造条件。近年来,对乳腺癌新辅助化疗的研究较多,许多新的药物及治疗方案被用于新辅助化疗的临床研究。然而,在目前的临床实践中,各家医院对于新辅助化疗适应证的掌握不尽相同,有的医院和医务工作者任意扩大新辅助化疗的范围,使一些患者接受了过度的治疗,也使一些患者在新辅助治疗的过程中延误了病情,失去了手术机会<sup>[2]</sup>。本文将对乳腺癌新辅助化疗的主要相关研究进行综述,并就乳腺癌新辅助化疗的指征进行探讨。

## 1 乳腺癌新辅助化疗与辅助化疗对预后的影响是等效的

从 20 世纪 80 年代中期开始,陆续进行了一系列前瞻性随机对照研究,旨在评价乳腺癌新辅助化疗的疗效。其中最主要的两个试验是 NSABP B-18 和 NSABP B-27 试验<sup>[3]</sup>。

NSABP B-18 试验的研究目的有 3 个:(1)多柔比星+环磷酰胺(AC)方案术前新辅助化疗与术后辅助化疗相比,能否提高患者的 DFS 和 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留乳房率。有 751 例患者接受 AC 方案新辅助化疗,742 例患者接受 AC 方案术后辅助化疗。经过 16 年的随访,新辅助化疗组与术后辅助化疗组的 DFS 和 OS 差异无统计学意义,但在新辅助化疗组中获得 pCR 的患者其预后优于非 pCR 患者;对于随机化前就准备进行保留乳房手术的患者,新辅助化疗能够显著提高保留乳房率(67.8%比 59.8%)<sup>[3]</sup>。

NSABP B-27 试验共入组 2 411 例患者,随机分成 3 组:(1)AC 新辅助化疗后手术;(2)AC 序贯多西他赛后再手术;(3)AC 新辅助化疗后手术,然后用多西他赛辅助治疗。根据最新公布的中位随访 8.5 年的研究结果,在 AC 新辅助化疗的基础上加用多西他赛能够使 pCR 率从 13% 提高到 26%。但是,第 2 组和第 3 组将多西他赛分别用于术前和术后,两组的 DFS 和 OS 差异无统计学意义<sup>[3]</sup>。

以上两项研究将化疗分别用于术前和术后,结果两组的生存及复发情况差异无统计学意义。这证明了与乳腺癌术后辅助化疗比较,术前的新辅助化疗不能改善预后。

## 2 pCR 并不是需要追求的目标

NSABP B-18、NSABP B-27 等临床试验证实,在新辅助化疗中,获得 pCR 者的生存和复发情况要优于未获得 pCR 的患者。基于这个结果,许多医师将 pCR 作为新辅助化疗的目标,只要患者没有达到 pCR,就将新辅助化疗一直进行下去。

对于这个问题,首先要明确一点,参与比较的 pCR 患者与非 pCR 患者都接受了新辅助化疗。对这两组的比较其实是对新辅助化疗中 2 个亚组的比较,并不能得出新辅助化疗与辅助化疗孰优孰劣的结论。

假设存在一个乳腺癌队列,既可以接受辅助化疗,又符合接受新辅助化疗的条件。根据

NSABP B-18 及 B-27 试验的结果,这个队列接受新辅助化疗或者辅助化疗,其生存和复发情况差异无统计学意义。假设一:如果该队列在新辅助化疗中获得 pCR 的患者的生存及复发情况较辅助化疗改善,则非 pCR 的患者的生存复发情况应该会有相应的下降以保证总生存及复发情况恒定。假设二:与辅助化疗比较,新辅助化疗中获得 pCR 的患者并没有较辅助化疗改善生存及复发情况,非 pCR 的患者同样没有改变。如果是第一种情况, pCR 患者的获益是建立在非 pCR 患者受损的基础上的,这不符合“无伤害”的伦理原则;如果是第二种情况,则说明对于新辅助化疗获得 pCR 的患者,如果术后进行辅助化疗其效果是一样好的,自身的复发及生存率并没有改变。不管是哪种情况,都不能以“pCR 患者预后较好”作为选择新辅助化疗的理由。

某些临床试验的研究者试图通过改变新辅助化疗的方案来提高 pCR 率,并在 pCR 率提高和预后获益之间建立联系<sup>[4]</sup>。基于同样的假设,美国 FDA 批准在高危的早期乳腺癌患者中用新辅助治疗后 pCR 作为 OS 的替代终点,从而加速了新药的批准和上市<sup>[5]</sup>。但是,这种观点正受到越来越多的质疑。

在一项多中心 3 期随机对照试验——NeoALTTO 试验中,455 例 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者被随机分成 3 组:(1)拉帕替尼+紫杉醇新辅助治疗组(154 例);(2)曲妥珠单抗克隆抗体+紫杉醇新辅助治疗组(149 例);(3)拉帕替尼联合曲妥珠单抗克隆抗体+紫杉醇新辅助治疗组(152 例)。手术之后,3 组均接受 FEC(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)方案及之前的靶向治疗方案作为辅助治疗。根据试验结果,第 3 组的 pCR 率要显著高于第 1 组(46.8%比 20.0%)和第 2 组(46.8%比 27.6%)<sup>[6]</sup>。但根据最近公布的近 4 年的随访结果,3 组患者的无事件生存率(event-free survival, EFS)(78%、76%、84%)和 OS(93%、90%、95%)差异均无统计学意义<sup>[6]</sup>。根据激素受体状态的亚组分析,不论激素受体的情况如何,3 组患者的 EFS 和 OS 差异无统计学意义<sup>[6]</sup>。NeoALTTO 试验说明即使是能使 pCR 率翻倍的“看似有效”的新辅助治疗方案,也无法带来实质上的预后获益。

为了研究乳腺癌新辅助化疗中临床终点的意义,从而加速新药的审批,美国 FDA 牵头建立了乳腺癌新辅助治疗合作研究组织(Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer, CTNeoBC)。该组织进行了一项大规模的 Meta 分析,纳入了 12 项乳腺癌新辅助治疗的大型随机对照研究,共计 11 955 例患者<sup>[7]</sup>。试验的纳入标准:(1)至少 200 例受试者,接受新辅助化疗及手术治疗;(2)具有完整的病例资料(pCR、EFS、OS 等);(3)随访时间至少 3 年。分析显示,获得 pCR 患者的 EFS 和 OS 均显著优于未获得 pCR 的患者,这种情况在三阴性乳腺癌和 HER-2(+)HR(-),并接受了曲妥珠单抗克隆抗体治疗的乳腺癌患者中表现得最为明显。但是,该 Meta 回归分析指出:pCR 的提高并不意味着 EFS 和 OS 的同步改善,也就是说, pCR 并不能作为 EFS 或 OS 的替代终点<sup>[7]</sup>。

另一项大规模 Meta 回归分析纳入了 29 项前瞻性对照试验,共计 14 641 例患者<sup>[8]</sup>。该分析以 pCR、DFS 和 OS 作为研究对象,研究者认为 pCR 率的提高与 DFS 和 OS 的改善只有很弱的相关关系, pCR 不能作为 DFS 或 OS 的替代终点指标。

根据以上分析, pCR 率的提高并不完全等同于 OS、DFS 等预后指标的改善。那么, pCR 究竟意味着什么呢?

在乳腺癌新辅助治疗的研究历史中, pCR 曾有不同的定义:有的研究以乳房没有浸润性癌残留( $ypT_0/T_{is}$ )作为 pCR 的定义<sup>[3]</sup>,有的研究以乳房没有浸润性癌且没有原位癌残留( $ypT_0$ )作为 pCR 的定义<sup>[7]</sup>,有的研究甚至提出“near-pCR”的概念(乳腺残留病灶 $<1$  cm)作为研究终点<sup>[9]</sup>。目前最普遍接受的 pCR 定义为乳房没有浸润性癌残留且淋巴结没有癌残留( $ypT_0/T_{is} + ypN_0$ )<sup>[7]</sup>。但不管哪种定义, pCR 都代表了肿瘤缩小过程中的一个时间点,更精确地说是“最小点”。当肿瘤对化疗敏感时,其体积会逐渐缩小。 pCR 只是肿瘤动态缩小过程中的一个点,是代表一个“量变”的过程,而非“质变”的过程,其意义等同于肿瘤缩小过程中的任意一个点。“新辅助化疗达到 pCR 的患者比没有达到 pCR 的患者预后好”,实质上等同于“新辅助化疗肿瘤缩小的患者比肿瘤增大的患者预后好”。从这个层面上来理解, pCR 或者其他某个肿瘤缩小过程中的时间点(如 near-

pCR)都可以作为药物临床实验的判断指标。

能否达到 pCR 是由肿瘤对药物的内在特性决定的,能够达到 pCR 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。从这个意义上来说,新辅助化疗只是一个筛选试验,能将对化疗敏感、预后好的患者(达到 pCR 的患者)挑选出来。这就是“获得 pCR 的患者比非 pCR 的患者预后更好”的原因。其实,对于这部分患者,通过辅助化疗也能达到同样的获益,新辅助化疗并没有增加生存人群的数量。

### 3 新辅助化疗作为药敏试验指导用药仍证据不足

与辅助化疗相比,新辅助化疗存在可评估疗效的病灶,因此可以进行体内药敏试验,这是部分医师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实践中是不可行的。在德国进行的前瞻性研究 GeparTrio 试验共纳入了 2 090 例受试者,所有受试者先进行 2 个疗程的多西他赛+多柔比星+环磷酰胺(TAC)方案新辅助化疗,然后进行疗效评估<sup>[10]</sup>。对 TAC 无效的患者被随机分成 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(NX)方案;对于 TAC 有效的患者也被随机分成 2 组,一组继续 4 个疗程 TAC 方案,另一组继续 6 个疗程 TAC 方案。结果表明:对 2 个疗程 TAC 无效的患者,继续 TAC 方案相比 NX 方案 pCR 率(5.3%比 6%)和保留乳房率(57.3%比 59.8%)差异也均没有统计学意义;同样,对于 2 个疗程 TAC 有效的患者,4 个疗程 TAC 方案相比 6 个疗程 TAC 方案 pCR 率(21.0%比 23.5%)和保留乳房率(67.5%比 68.5%)差异也无统计学意义。这个结果表明,根据初始治疗结果决定随后的新辅助治疗方案,不能提高 pCR 率和保留乳房率。

另一项在英国进行的 Aberdeen 试验中,所有受试者先接受 4 个疗程的环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+泼尼松(CVAP)方案后,无效者换成多西他赛,有效者被随机分成多西他赛或者继续 CVAP 方案化疗 4 个疗程,然后进行手术<sup>[11]</sup>。结果表明:对于初始治疗有效的患者,换成多西他赛后 pCR 率从 15%增加到 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,即使换成多西他赛,pCR 率仍只有 2%。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%的患者甚至出现疾病进展(progressive disease, PD)。

以上两项试验说明,新辅助化疗的体内药敏试验听起来很有前景,但在临床实践中的证据却不足。

GeparTrio 试验中位随访 5 年以后发现:根据 2 个疗程 TAC 的结果指导的新辅助化疗组,相对于常规化疗组(共 6 个疗程 TAC),其 DFS ( $HR=0.71, P<0.001$ )和 OS ( $HR=0.79, P=0.048$ )均有统计学意义上的改善<sup>[12]</sup>。因此,有学者认为通过新辅助体内药敏试验虽不能提高 pCR 率和保留乳房率,却能够改善长期预后<sup>[12]</sup>。但是,需要注意的是,这个结论仍是在新辅助治疗内部进行比较得出的。如果将同样的治疗方案用于辅助治疗,结果也可能是同样有效的。另外,该研究也无法证明根据药敏情况,对新辅助治疗有效组改变疗程同样能显示优势。因为目前无法实现对“药敏指导下的新辅助治疗”和“药敏指导下的辅助治疗”进行严谨的随机对照研究,所以不能依据 GeparTrio 试验结果得出应该选择新辅助治疗,而舍弃辅助治疗的结论。另外,很多有关辅助治疗的临床试验也证明了换药可以改变疗效(如 PACS01 等)<sup>[13]</sup>。其实,笔者认为在 GeparTrio 试验中许多受试者是应该选择术后辅助治疗而不是新辅助治疗的。

### 4 新辅助化疗的缺陷

对于新辅助化疗的优点和缺点,目前还有很多争议。国际上已经基本达成共识的是其优点主要是能缩小肿瘤便于手术,提高不可手术局部晚期乳腺癌的切除率,增加部分肿瘤体积较大患者的保留乳房成功率。但是,相对于术后辅助化疗,术前新辅助化疗有一些先天的缺陷:(1)新辅助化疗所依据的病理信息主要来源于粗针穿刺,而粗针穿刺相较于肿瘤切除活组织检查具有明显的不足,如淋巴结状况不明,无法确定有无脉管瘤栓,穿刺所得到的信息可能没有代表性(比如 ER、PR、HER-2)等(表 1);(2)延长了机体的带瘤时间,肿瘤在新辅助化疗的过程中可能出现耐药和

表 1 新辅助化疗与辅助化疗所依据的病理信息特点

化疗方式	肿瘤病理信息来源	淋巴结情况	脉管瘤栓	病理信息的代表性
新辅助化疗	粗针穿刺	临床影像学资料/前哨淋巴结活检/穿刺活检	无法确定	代表性差,以点代面,难以反映肿瘤特点的全貌
辅助化疗	切除活检	前哨淋巴结活检/腋窝淋巴结清扫	可以确定	代表性好,能够反映肿瘤每一个局部的特点

注:活检为活组织检查的简称

进展,从而延误了病情,失去了手术或者保留乳房的机会;(3)从卫生经济学的角度来说,新辅助化疗需要反复评估疗效,造成较大的时间成本和经济负担;(4)造成对某些预后较好肿瘤的过度治疗。比如某些体积较大的、以原位癌为主的、只有少许浸润癌成分的肿瘤,其术后很可能不需要接受辅助化疗,但如果术前穿刺到的就是浸润癌的部分,则会使患者接受过度的新辅助化疗,带来不必要的风险和损害。

## 5 新辅助化疗的指征及疗程的选择

如前所述,新辅助化疗除了提高肿瘤切除率和保留乳房率以外,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手术或者保留乳房的机会。根据 NCCN 指南,并结合中国乳腺癌诊治的现状,乳腺癌新辅助化疗的适应证应为:(1)无法即刻手术的局部晚期乳腺癌,可以通过新辅助化疗使肿瘤缩小,从而为手术创造条件;(2)可以手术的乳腺癌,患者有强烈的保留乳房意愿,除肿瘤大小以外都符合保留乳房手术的条件。这一部分患者可以通过新辅助化疗使肿瘤缩小,从而实现保留乳房手术<sup>[1]</sup>。

目前,中国乳腺癌的保留乳房率为 20%~30%<sup>[14]</sup>。许多患者肿瘤的体积符合保留乳房手术的条件,但由于心理、经济、既往病史等多种原因,拒绝行保留乳房手术,要求行乳房切除术。对这一部分患者,新辅助化疗并不能使其获益,相反可能带来肿瘤进展的风险和多种并发症的可能。对于这一类患者,立即手术并根据病理结果选择相应的辅助治疗方案是最为恰当的选择。

另有一些专家认为,对于肿瘤体积符合保留乳房条件且有强烈保留乳房意愿的患者,可以先通过新辅助化疗使肿瘤体积缩小,然后再进行保留乳房手术,这样会带来美学上的获益<sup>[15]</sup>。但是,考虑到新辅助治疗后肿瘤缩小多为“筛状缩小”,会造成病理上对切缘判断的困难。对于已经符合保留乳房条件的患者,为了美观的目的接受

新辅助化疗反而会增加手术后肿瘤残留的风险。

笔者认为对新辅助化疗进行临床试验对于进一步探索新辅助治疗的优劣有着重大的意义,但是,在临床实践中(非临床试验),任意扩大新辅助化疗的适应证却是应该警惕的。

新辅助化疗应该进行几个疗程呢?在 GeparTrio 试验中,将 2 个疗程 TAC 方案有效的患者分为两组,分别再接受 4 个疗程和 6 个疗程 TAC 方案治疗<sup>[10]</sup>。研究结果表明,延长新辅助化疗的疗程并没有提高 pCR 率和保留乳房率,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,同样也能获得相同的疗效。何况,pCR 的定义只是原发病灶中无浸润性癌成分,从这个意义上来说,手术切除则可以使所有可手术的患者都达到 pCR。

为了达到 pCR 而不必要的延长新辅助化疗的疗程可能导致部分一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,而是为了提供手术切除率,提高保留乳房率。所以,一旦肿瘤缩小到可以手术或者保留乳房的程度,就应该停止新辅助化疗后进行手术,在术后的辅助化疗中继续完成疗程。

## 6 结语

相对于乳腺癌的术后辅助化疗,新辅助化疗并没有带来生存方面的优势。乳腺癌新辅助化疗的适应证应严格限定为 3 点:(1)使无法即刻手术的局部晚期乳腺癌降期而能够手术;(2)使除肿瘤大小以外都符合保留乳房条件的乳腺癌缩小从而能够保留乳房;(3)设计合理的临床试验。一旦肿瘤缩小到可以手术或者保留乳房的程度,就应该停止新辅助化疗后进行手术,在术后的辅助化疗中继续完成疗程。pCR 并不是医师追求的目标,不应该为了达到 pCR 而任意延长新辅助化

疗的疗程。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法, 辅助; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

### 参 考 文 献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 2. 2015 [EB/OL]. [2015-04-20]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast).
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(25):3351-3357.
- [5] Sulpher J, Dent R, Dent S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: what questions remain? [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2014, 8(1):59-63.
- [6] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10):1137-1146.
- [7] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. Lancet, 2014, 384(9938):164-172.
- [8] Berruti A, Amoroso V, Gallo F, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34):3883-3891.
- [9] Sikov WM. Dual HER2-targeting without chemotherapy and estrogen deprivation in the neoadjuvant setting [J]. Gland Surg, 2014, 3(1):81-84.
- [10] von Minckwitz G, Kümmel 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.
- [11] 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.
- [12] von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(29):3623-3630.
- [13] Coudert B, Asselain B, Campone M, et al. Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial [J]. Oncologist, 2012, 17(7):900-909.
- [14] 邵志敏, 余科达. 乳腺外科的发展趋势[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2007, 14(3):252-254.
- [15] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12):1940-1949.

(收稿日期:2015-07-13)

(本文编辑:刘军兰)

孙强. 对乳腺癌新辅助化疗指征的探讨[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2015, 9(5):287-291.