

· 综述 ·

残余肿瘤负荷评分在乳腺癌新辅助化疗效果评价中的应用

陈锴¹ 刘超乾² 盛媛²

【摘要】 术前新辅助化疗能降低乳腺癌的临床分期,增加手术适应证,并提高保留乳房率,为治疗乳腺癌提供新的可能。pCR 被认为是评价新辅助化疗预后的主要终点,但该评价方式过于简单,且缺乏对术后治疗的指导意义。目前,连续性残余肿瘤负荷(RCB)评分已逐步推广。研究表明该评分能用于评估新辅助化疗与乳腺癌分子分型的关系。笔者就 RCB 评分在乳腺癌新辅助化疗效果评价中的应用和发展前景进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法; 评价研究

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,发病率位居中国城市女性肿瘤的首位^[1]。作为一种全身性疾病,部分乳腺癌在病变早期就有远处转移的可能,仅通过局部手术切除的患者远期生存率并不高。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)能缩小肿瘤体积,降低临床分期,以利于手术完整切除肿瘤,同时为乳腺肿块较大的患者带来实施保留乳房手术的可能性,有效减少肿瘤的复发、转移^[2]。目前,pCR 是用于评价乳腺癌 NACT 预后效果的主要终点。NACT 术后达到 pCR 患者的 OS 及 DFS 明显高于未达 pCR 者^[3]。

据相关统计,NACT 术后达到 pCR 的比例仅为 10%~20%^[4],且并非所有达到 pCR 的患者都预后良好,其对生存的预测性仍有争议。此外,该方法分类简单,只把术后患者分为 pCR 和有残余病灶 2 类,对术后有残余病灶的患者相关后续治疗缺乏指导意义。残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)评分是一种新型连续性评分方式,综合了原发灶和转移淋巴结等多种因素进行评分与分类,为 NACT 预后评价提供了新的指标^[5]。

一、RCB 评分的定义

MD Anderson 肿瘤中心提出的 RCB 评分是基于乳腺癌术后瘤床与区域淋巴结病理标本和镜下切片结果的评分标准,使用网上计算器即可得出 RCB 评分与分类情况^[6]。该评分综合分析了最大残余瘤床的二维尺寸、肿瘤细胞和原位癌细胞所占比例,以及阳性淋巴结数量和肿瘤转移情况,将上述变量调整与加权因子结合,形成了一种连续性的评分方式,对乳腺癌 NACT 患者的预后情况进行预测。其中,最大残余瘤床界定为显微镜下肿瘤细胞所分布的区域,而乳腺癌的细胞学特征则通过残留肿瘤床区域镜下切片,评估肿瘤细胞以及原位癌细胞所占最大瘤床的比例获得^[6]。

RCB 评分分为 4 类,RCB 0 型被认为和 pCR 意义相同,

RCB I 型的评分在 0~1.36 之间,RCB II 型在 1.37~3.28 之间,RCB III 型>3.28^[7]。根据远期复发率的高低,RCB 分类也可分为反应性良好(即 RCB 0/I 型)和反应性差(即 RCB II/III 型)两类^[7]。研究表明,RCB 评分每上升 1 个等级,相应的复发风险增加 2 倍,能极大地区分不同患者的预后情况^[7]。同时,Symmans 等^[5]在多变量模型中已证实 RCB 评分能够独立预测 NACT 后乳腺癌患者 10 年以上无复发生存率。

二、RCB 评分的研究情况

2007 年,Symmans 等^[5]提出 RCB 评分并在 141 例采取 NACT 治疗 3 个月后进行手术切除肿瘤及相关淋巴结的患者中进行有效的独立队列研究。结果表明,RCB III 型和 RCB 0 型患者 5 年复发率的差异预测值为 48.2% (95% CI: 28.1~65.6),能可靠地将患者分为不同预后组并提供有效依据。其中,无论接受 NACT 还是辅助激素治疗,RCB III 型患者预后情况均属不良,而 RCB II 型被认为仍有可能改善后续的生存情况。Romero 等^[8]进行了相关前瞻性队列研究,将 RCB 评分与实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria on solid tumor, RECIST)相对比,结果表明残余浸润癌和腋窝阳性淋巴结数目与 DFS 呈负相关,RCB 评分能更好地预测 OS 和 DFS,在小规模低反应性试验中有研究意义。Nahleh 等^[9]通过存留病理切片回顾性评估了 NACT 后 32 例乳腺癌患者的 RCB 值和预后情况,其中 RCB 评分高的患者其 DFS 和 OS 均相应下降。结果提示,RCB 评分所需要的条件相对简单,更容易量化,且预测结果较之 pCR 更为显著。

目前,关于 RCB 评分与不同分子表型的乳腺癌患者接受 NACT 后长期预后的相关性研究正在逐步开展。Symmans 等^[10]对 5 组采取不同 NACT 方案的患者进行研究,结果表明,RCB 评分对所有治疗方式以及不同分子表型的乳腺癌患者都有预测效果。在高风险的分子表型,即三阴性乳腺癌以及 HER-2 过表达型的患者中,RCB 评分是多变量模型中唯一有预测价值的指标。在激素受体阳性、HER-2 阴性的乳腺癌患者中,RCB 评分与 C-stage 均有独立预测效果。RCB 评分对不同分子表型乳腺癌患者的术后生存率预测效果并不

相同,因此,未来 RCB 的改进可能倾向于表型特异性,并需要重新平衡 RCB 评分,以及结合预处理和生物标志物等多种信息。同时,RCB 评分也为同种表型最佳治疗方式的选择给出了一定的参考。

乳腺癌 NACT 效果与分子分型密切相关,三阴性和 HER-2 过表达型乳腺癌患者在 NACT 后更易获得 pCR^[11-12]。然而,这两种分子分型侵袭性强,即使获得 pCR 的患者远期预后也并不如意。目前,RCB 评分开始运用于不同分型乳腺癌患者个性化 NACT 治疗效果的评估。Sharma 等^[13]用 RCB 评分评估卡铂与多西紫杉醇联合使用在三阴性乳腺癌中的治疗效果,结果表明,该化疗方案合并粒细胞集落刺激因子治疗在 I ~ III 期的三阴性乳腺癌患者中疗效显著,且不良反应可控。Peintinger 等^[14]研究分析了曲妥珠单抗联合标准化 NACT 在 HER-2 阳性乳腺癌患者中的治疗效果,RCB 评分提示,该联合用药在激素受体阳性、HER-2 阳性的乳腺癌患者中预后效果更优,反应良好率(即 pCR/RCB I)达 73%,明显优于单纯 NACT 组。

三、RCB 评分的发展前景

目前,作为乳腺癌 NACT 术后预后状况的评价体系,RCB 评分得到一定的推广,但仍有局限性。Naidoo 等^[15]在验证 RCB 评分的可重复性时,发现对测量指标的判断差异会导致同一病例的 RCB 分级不同。Peintinger 等^[7]表明评估者的专业培训以及前瞻性的评估能进一步完善 RCB 评分。由于部分肿瘤细胞在 NACT 后会出现细胞质与细胞核的形态改变^[16],加上评估者对于评估方式的不熟悉或在评估过程中对相应指标评估有误,都易造成较大的误差。同时,RCB 评分的分类在生物学差异上并无严格意义,因此,该体系仍需探索与改进,主要表现为以下两个方面。

(一) RCB 评分流程的进一步规范化

RCB 评分是一种依赖病理结果的评价手段,需要具体的病理标本才能预测远期生存情况。在乳腺癌治疗过程中,术前粗针穿刺引起肿瘤大小改变、肿瘤侵袭转移及 NACT 治疗前淋巴结活组织检查等,都会导致病理专家在测量指标评估中产生误差,从而影响对预后效果的判断^[17]。因此,在进一步的前瞻性研究中,从进行有创检查到术后病理活组织检查,RCB 评分的整体流程都须规范化。

NACT 患者术后病理标本信息,应与术前肿瘤定位与大小进行比较判断。目前,在诊断或者活组织检查时使用金属夹标识初始肿瘤位置的做法被广泛推荐,这种操作能够有效反映未治疗状态下肿瘤的体积以及分布状况,以便于后续手术的具体定位以及术后 RCB 评分对比,评估后乳腺癌患者的预后效果^[18]。同时,术前往往往不推荐前哨淋巴结活组织检查,因为腋窝淋巴结评估是反映预后的重要因素之一,阳性淋巴结的切除会导致 RCB 评分的错误估计,而区域淋巴结群的超声检查可作为参考的检查手段^[19]。

(二) 加强多学科合作

1. RCB 与影像学的联合运用

乳腺癌术前影像学定位能有效记录 NACT 后残余病灶,了解乳腺癌的临床分期,并帮助确定手术的切除范围。

Tudorica 等^[20]使用定量动态增强-MRI 对 29 例乳腺癌患者进行早期预测和评估,研究表明该法与 RECIST 测量结果相比,早期预测效果更佳,为评估 RCB 提供便捷。Lim 等^[21]提出的漫射光学层析成像(diffuse optical tomography, DOT)是一种通过定量测定反应组织中血红蛋白、去氧血红蛋白等因子近红外光吸收和散射状况的无创、功能性 3D 成像模式,在 40 例乳腺癌患者的相关临床试验中,该方法能特征性地反映肿瘤残余情况,且经济、方便、安全,与 RCB 联合使用或许在手术前就能对患者预后状况作出预估。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)^[22]可以用于 NACT 效果的早期预测评估,某种程度上能及早避免无效且昂贵的治疗方案,并及时提供有效的控制手段,其与 RCB 评分联合运用,对预后结果判断的敏感度与特异度都有帮助。

2. RCB 评分与 Ki67 的联合应用

一项大型回顾性队列研究表明,乳腺癌术后病理标本的 Ki67 值越高,DFS 和 OS 往往越低^[23]。同时,无论是自然预后还是内分泌治疗或 NACT 后,Ki67 的表达情况都已证实与长期预后情况密切相关。Sheri 等^[24]尝试将 RCB 评分与 Ki67 检测相结合,建立新的评分方式——残余增生的肿瘤负荷(residual proliferation cancer burden, RPCB)。该研究通过 Cox 比例风险回归模型分析了 220 例原发性乳腺癌 NACT 后患者的预后情况,结果表明,相比 RCB 或 Ki67 单个评分体系,RPCB 为长期无复发生存的评价提供更为丰富的预后信息,且提示预后评估的准确性显著提高($P < 0.001$)。虽然目前 Ki67 的检测并未在实验室中普遍开展,加之该方法的标准化仍未验证,但这两种指标的联合运用能较好地评价乳腺癌 NACT 术后的长期预后结果^[25]。

3. RCB 与分子生物学的联合运用

化疗诱导的肿瘤细胞死亡会使细胞内某些分子物质释放到肿瘤微环境中,诱导抗原提呈细胞,并加速抗癌免疫反应,这种现象称为免疫原性的细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)^[26]。临床测量 ICD 的相关分子,如细胞表面钙网蛋白及高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box protein 1, HMGB1),一定程度上能体现患者对化疗药物的敏感性。Exner 等^[27]对 41 例由活组织检查确诊乳腺癌的患者进行前瞻性研究,结果显示,在 NACT 第 1 周时 HMGB1 水平迅速增加的患者术后生存率相对较高,这提示 HMGB1 或许能在早期反映接受 NACT 乳腺癌患者的长期预后情况。然而,由于细胞死亡易引起血液中 HMGB1 水平升高,该方法假阳性率相对较高。如果将术前 HMGB1 增长情况与术后 RCB 评分相结合,不失为判断 NACT 后患者生存率的一种有效手段。

四、总结

乳腺癌是一种全身性疾病,目前 NACT 结合手术的综合性治疗方式已得到认可。与 pCR 比较,RCB 评分能对相关测量指标进行规范,综合考虑残余肿瘤中原位癌和浸润癌的分布状况以及淋巴结转移对术后病情缓解的影响。通过标本采样标准化结合计算机生成的细胞学标准,RCB 评分对残余肿瘤床的细胞学特征进行评估,降低了肉眼产生的误差,且分类细致,开始运用于不同分子分型乳腺癌患者的术后评

估,有利于术后跟进相应患者的治疗方案。目前,RCB 评分在国内推广度仍有待提高,仍建立在回顾性研究的基础上,缺乏前瞻性研究的数据验证。由于相邻等级间易出现因误差引起的区分度下降,其说服力还存在一定争议。此外,RCB 评分的推广需要对病理学家进行专业的培训,进一步加强多学科之间的合作交流,需要不断地尝试与探索。

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [2] 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.
- [3] Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast, 2013, 22 Suppl 2(3): S88.
- [4] Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, et al. Definition and consequences of locally advanced breast cancer[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2014, 8(1): 33-38.
- [5] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(28): 4414-4422.
- [6] MD Anderson Cancer Center. Residual cancer burden calculator[CP/OL]. Texas: MD Anderson Cancer Center. [2017-01-08]. <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
- [7] Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Mod Pathol, 2015, 28(7): 913-920.
- [8] Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2013, 24(3): 655-661.
- [9] Nahleh Z, Sivasubramaniam D, Dhaliwal S, et al. Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool[J]. Curr Oncol, 2008, 15(6): 271-278.
- [10] Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10): 1049-1060.
- [11] 梁璟慧, 吴毓东, 杨丽萍. 三阴性乳腺癌新辅助化疗的最新进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(4): 270-274.
- [12] Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 375-84.
- [13] Sharma P, Lópezarruella S, García-saenz JA, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(3): 649-657.
- [14] Peintinger F, Buzdar AU, Kuerer HM, et al. Hormone receptor status and pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab[J]. Ann Oncol, 2008, 19(12): 2020-2025.
- [15] Naidoo K, Parham DM, Pinder SE. An audit of residual cancer burden reproducibility in a UK context[J]. Histopathology, 2017, 70(2): 217-222.
- [16] Pasam R, Sivarama TV, Nagakishore MG. Cytomorphological changes in breast carcinomas, after neoadjuvant chemotherapy: a study of twenty cases[J]. Int J Res Med Sci, 2015, 3(11): 3326-3330.
- [17] Bossuyt MD, Symmans WF. Standardizing of pathology in patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(10): 3153-3161.
- [18] Braeuning MP, Burke ET, Pisano ED. Embolization coils as tumor markers for mammography in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 174(1): 251-252.
- [19] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla[J]. Ann Surg, 2011, 254(2): 243-251.
- [20] Tudorica A, Oh KY, Chui SY, et al. Early prediction and evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using quantitative DCE-MRI[J]. Transl Oncol, 2016, 9(1): 8-17.
- [21] Lim EA, Gunther JE, Kim HK, et al. Diffuse optical tomography changes correlate with residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 162(3): 533-540.
- [22] Lee SM, Bae SK, Kim TH, et al. Value of 18F-FDG PET/CT for early prediction of pathologic response (by residual cancer burden criteria) of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(10): 882-886.
- [23] Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 116(1): 53-68.
- [24] Sheri A, Smith IE, Johnston SR, et al. Residual Proliferative Cancer Burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 75-80.
- [25] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32): 4273-4278.
- [26] Krysko DV, D'Herde K, Vandenaabee P. Clearance of apoptotic and necrotic cells and its immunological consequences[J]. Apoptosis, 2006, 11(10): 1709-1726.
- [27] Exner R, Sachet M, Arnold T, et al. Prognostic value of HMGB1 in early breast cancer patients under neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer Med, 2016, 5(9): 2350-2358.

(收稿日期: 2017-01-09)

(本文编辑: 刘军兰)

陈锴, 刘超乾, 盛媛. 残余肿瘤负荷评分在乳腺癌新辅助化疗效果评价中的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(2): 113-115.