



· 综 述 ·

乳腺癌新辅助化疗后选择性避免乳房手术的研究进展

石志强^{1,2}, 邱鹏飞², 丛斌斌², 王永胜²

1. 山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012;
2. 山东大学附属山东省肿瘤医院乳腺病中心, 山东 济南 250117

[摘要] 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 已广泛应用于乳腺癌的治疗, 理想情况下可以实现病理完全缓解 (pathological complete remission, pCR)。随着分子分型指导的NAC和靶向治疗疗效的不断完善, pCR率显著提高, 尤以三阴性乳腺癌和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性型乳腺癌为著, 其pCR率可达60%。NAC显著促进了乳腺癌局部区域的降阶梯治疗, 但NAC获得pCR患者均行乳房手术的必要性受到了质疑, 尤其是在保乳手术患者接受辅助全乳放疗时。潜在避免乳房手术的主要障碍是常规及功能性的乳房成像技术不能准确预测残留病变, 影像学方法引导的微创活检技术有望克服这一障碍。本文将就乳腺癌NAC后选择性避免乳房手术的研究进展进行综述。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全缓解; 微创活检技术

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.08.008

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)08-0609-05

Progress in selective elimination of breast surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer SHI Zhiqiang^{1,2}, QIU Pengfei², CONG Binbin², WANG Yongsheng² (1.Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China; 2. Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Yongsheng E-mail: wangysh2008@aliyun.com

[Abstract] Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is widely used as an efficient breast cancer treatment. Ideally, a pathological complete remission (pCR) can be achieved. With improvements in molecular typing guided NAC and targeted therapies, there has been dramatic improvement in pCR rates, especially among triple-negative and human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers. Rates of pCR in these groups of patients can reach 60% or higher. NAC has significantly promoted the loco-regional de-escalating treatment of breast cancer. However, the need for breast surgery in NAC cases with pCR has been questioned, especially in the patients undergoing breast-conserving surgery with whole breast radiotherapy. The main impediment to potential elimination of breast surgery is that conventional and functional breast imaging techniques are incapable of accurate prediction of residual disease. However, imaging-guided minimally invasive biopsy techniques might have the potential to overcome this impediment. This review summarizes the progress in selective elimination of breast surgery after NAC for breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Pathological complete remission; Minimally invasive biopsy

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是指对非远处转移肿瘤在术前进行的系统性细胞毒性药物治疗, 又称术前化疗或诱导化疗, 已得到广泛认可和应用, NAC不仅可使不可

手术切除的乳腺癌变为可手术, 而且可使有保乳意愿的患者实现保乳, 同时也起到了体内药敏试验的作用^[1]。

随着分子分型指导的NAC和靶向治疗的不断

断改善, 病理完全缓解 (pathological complete remission, pCR) 率不断提高, 尤以三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性型乳腺癌为著, pCR率可达到60%^[2]。NAC后pCR不仅可作为乳腺癌患者远期生存的替代指标^[3], 而且影响着乳腺癌局部区域的降阶梯治疗^[4-5]。目前NAC后达到pCR的患者仍要接受乳房手术, 并未考虑明显的病理缓解程度, 鉴于一些亚组NAC后pCR比率高, 尤其是保乳手术患者接受辅助全乳放疗时, 应当质疑手术在这部分乳腺癌全程管理中是否为冗余的环节。本文将就乳腺癌NAC后选择性避免乳房手术的研究进展进行综述。

1 基于NAC疗效的局部区域处理

基于NAC疗效指导辅助全身和局部区域治疗策略受到越来越多的关注。NAC不仅可使乳腺原发肿瘤降期以增加保乳手术的机会, 也可使约40%的腋淋巴结阳性患者降期为阴性患者。临床腋淋巴结阴性者, 仍存在20%~30%的潜在转移风险, NAC后行前哨淋巴结活检术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 更受SLNB指南与专家共识的推崇, 以更多地获益于NAC的腋窝降期, 避免腋淋巴结清扫术及其并发症^[5-7]。临床腋淋巴结阳性NAC后转阴患者, 通过使用双示踪剂、检出 ≥ 3 枚前哨淋巴结和标记穿刺活检阳性的淋巴结并于术中检出等技术可有效降低SLNB的假阴性率 (false negative rate, FNR)^[5, 7]。相似的理念也应该适用于乳腺原发肿瘤, 若NAC后乳房内无残余肿瘤 (达到乳房pCR) 就可能避免乳房手术, 在降期保乳治疗的基础上进一步实现乳房的降阶梯治疗。

2 病理完全缓解的定义

目前, NAC后pCR的定义主要有两种: ① ypT₀ ypN₀, 乳腺原发灶及腋淋巴结均无乳腺恶性肿瘤细胞; ② ypT_{0/is} ypN₀, 乳腺原发灶无浸润性癌细胞成分及腋淋巴结无乳腺恶性肿瘤细胞, 但允许乳腺原发灶导管原位癌 (ypT_{is}) 的存在。CTNeoBC^[3] 汇集分析中, ypT₀ ypN₀和ypT_{0/is} ypN₀的无进展生存期 (progression-free survival,

PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 相似, 但临床实践中后者更易获得, 作为与远期生存相关的pCR定义得到广泛应用。但由于NAC后ypT_{is} 残留仍具有较高的局部复发风险, 需行手术治疗, 因此选择性避免乳房手术的乳房pCR应限定为ypT₀^[8-9]。

3 乳腺癌分子分型与pCR

临床上乳腺癌根据分子分型分为4个亚型: Luminal A、Luminal B、HER-2阳性和三阴性型。有Meta分析结果发现, 侵袭性较强的三阴性乳腺癌和HER-2阳性亚型较侵袭性较弱的亚型更易获得pCR; 在HER-2阳性患者亚型中, 激素受体 (hormone receptor, HR) 阴性较阳性者更易获得pCR; 在HR阳性患者中, 高组织分级的pCR比率是低组织分级者的2倍^[10]。Li等^[11] 回顾性研究结果显示, Luminal A/B型、HER-2阳性型及三阴性型患者NAC后pCR率分别为27.8% (20/72)、58.2% (46/79) 及47.4% (37/78); 相对于Luminal型、HER-2阳性型和三阴性型更易获得pCR [缓解率分别为3.6 (95%CI: 1.83~7.17) 和2.4 (95%CI: 1.19~4.64)], 这有助于指导选择适合NAC后乳房降阶梯治疗乃至避免手术的患者。

4 NAC后非手术治疗的探索性研究

早期研究将NAC后临床完全缓解 (clinical complete remission, cCR) 作为入组标准探索放疗替代乳房手术的疗效。一项Ⅲ期随机临床试验中^[12], A组患者 (n=138) 接受改良根治术, 病理学检查显示淋巴结转移或HR阴性患者接受术后辅助化疗; B组患者 (n=133) 接受NAC, NAC后达到cCR者仅接受单纯放疗: 44例 (32.8%) 行单纯放疗, 40例 (29.8%) 行保乳手术及全乳放疗, 49例 (36.9%) 行乳房切除术。中位随访34个月, 单纯放疗组 (9.1%, 4/44) 的局部区域复发 (locoregional recurrence, LRR) 率略高于保乳手术组 (5.0%, 2/40); 中位随访124个月, LRR在B组 (23.3%, 31/133) 较A组 (8.7%, 12/138) 更多见。另一项单中心回顾性研究纳入165例NAC后达到cCR的患者^[13], 手术组和单纯放疗组间OS、无病生存期及无转移生存期差异无统计学意义, 但单纯放疗组的10年LRR率更高

(31.0% vs 17.0%, $P=0.06$)。

上述探索性研究中cCR并未得到病理证实为pCR,可能残余的较大肿瘤负荷难以通过单纯放疗及后续全身治疗得到有效控制,导致较高的LRR率,这从本质上反映出乳房体检以及当时乃至目前的影像学技术无法鉴别出伴或不伴有微小残余的病灶。

5 影像学技术预测乳腺癌NAC后pCR

NAC后影像学完全缓解(radiologic complete remission, rCR)患者可否避免乳房手术而仅行放疗受到关注,这取决于术前影像学检查准确评估pCR的能力。然而,常规乃至功能性的乳房成像技术仍缺乏足够的敏感性和特异性。

5.1 传统的影像学技术

NAC后肿瘤纤维化的形成、浸润性癌成分消失后残留的导管内癌以及肿瘤密度的改变,导致乳腺X线摄片和超声评估残余肿瘤并不准确^[14],但二者联合评估乳房内无残余病变的阴性预测值(negative predictive value, NPV)可达80.0%,提高了预测NAC后pCR的准确率^[15]。

5.2 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

MRI评估NAC后残留病灶的准确性因肿瘤亚型而异,在HER-2阳性和三阴性乳腺癌中可获得较高的准确率,而Luminal型的准确率较低。一项多中心研究^[16]结果显示:MRI预测pCR的总体准确率为74.0%;NPV在HER-2阳性和三阴性型乳腺癌患者中最高,但也仅有60.0%左右。另外,MRI在检测NAC后散在的微小肿瘤灶方面具有局限性。

5.3 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)

PET在预测NAC后pCR上具有84.0%的灵敏度及66.0%的特异度,可在NAC早期通过识别病灶无缓解者以及早更换非交叉耐药的新辅助治疗方案^[17]。PET评估原发性乳腺病变的主要缺陷是其无法可靠地检测出<1 cm的病灶,并无法准确地区分良恶性病变^[18]。

6 微创活检技术预测乳腺癌NAC后的pCR

迄今,作为pCR的预测指标,肿瘤分子分

型、NAC方案和乳腺影像学检查都缺乏准确性。利用影像学方法引导的微创活检(minimally invasive biopsy, MIB)技术有准确预测NAC后乳房pCR的潜力,使乳腺癌非手术治疗成为可行的选择。

2015年,Heil等^[18]首次报道应用MIB技术预测NAC后pCR。164例NAC后达到cCR的乳腺癌患者,术前行超声或乳腺X线摄片引导的空芯针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)或真空辅助微创穿刺活检(vacuum-assisted biopsy, VAB),MIB预测NAC后pCR的NPV和FNR分别为71.3%(95%CI: 63.3~79.3)和49.3%(95%CI: 40.4~58.2),但乳腺X线摄片引导的VAB未发现假阴性结果(NPV 100%, FNR 0%)。该试验总体较高的FNR是由于入组患者包含了所有的乳腺癌亚型、无明确的影像学判定标准和瘤床组织取样不足等因素^[18,19]。Heil等^[20]为进一步证明VAB预测pCR的潜力又开展了一项研究,纳入50例NAC后达到cCR或临床部分缓解乳腺癌患者,术前行超声引导的VAB预测乳腺癌NAC后pCR的NPV和FNR分别为76.7%(95%CI: 65.0~88.4)和25.9%(95%CI: 13.8~38.0)。在具有组织学代表性的VAB样本中($n=38$, NAC前放置标记夹且超声检查时标记夹显像清晰),NPV和FNR分别为94.4%(95%CI: 87.1~100.0)和4.8%(95%CI: 0.0~11.6)。另外,Heil等^[21]牵头的一项多中心临床试验(RESPONDER, NCT02948764)正在进一步探索VAB评估NAC后pCR的安全性和准确性。

MD安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center, MDACC)的一项单中心前瞻性研究^[22],纳入40例NAC后经超声或乳腺X线摄片证实为rCR或影像学部分缓解(radiologic partial remission, rPR)的临床 $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ 的三阴性型或HER-2阳性乳腺癌患者,术前行超声或乳腺X线摄片引导的细针抽吸活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)和VAB,VAB较FNAB具有更高地预测pCR的准确性(95.0% vs 73.0%, $P=0.011$),二者联合可进一步提高预测pCR的准确率、FNR和NPV,分别可达98.0%(95%CI:

87~100)、5.0% (95% CI: 0~24) 和95.0%的 (95%CI: 75~100)。

荷兰癌症研究中心正在开展的MICRA前瞻性队列研究^[23] (NTR6120), 计划纳入440例NAC后rCR的乳腺癌患者。术前在超声引导下于标记夹周围取8条的CNB (14G) 组织 (距标记夹0.5 cm及1.0~1.5 cm范围内各取4条), 主要的研究终点是CNB的灵敏度>92.0%。

基于已完成及正在开展的临床试验, 不难看出影像学技术引导的MIB在准确预测乳腺癌NAC后的pCR上具有很大的潜力。

7 乳腺癌NAC后选择性避免乳房手术的前瞻性临床试验

Clouth等^[8]前瞻性入组101例乳腺癌患者, 26例NAC后达到cCR及rCR, 经多点CNB评估pCR后避免乳房手术而行单纯放疗, 中位随访33.5个月, LRR为13.0% (2/16)。该研究的缺陷是多点穿刺阴性的CNB结果源于非影像学技术引导的随机穿刺, 但却为我们提供了利用常规乳房成像技术联合MIB评估NAC后pCR的基本理念。

MD安德森癌症中心2017年牵头了一项单中心II期临床试验 (NCT02945579)^[9], 计划入组50例NAC后达到rCR或rPR的三阴性或HER-2阳性的临床T₁₋₂N₀₋₁M₀乳腺癌患者, 术前行影像学引导的VAB (9G), 在标记夹周围区域至少取12条活检组织。经VAB证实的NAC后ypT₀患者将避免乳房手术而仅行全乳放疗; 经VAB证实的NAC后仍有残留病变者将行标准的手术治疗。该试验的主要研究终点是5年的LRR。

8 结论

随着分子分型指导的NAC和靶向治疗疗效的不断改善, pCR率不断提高, 以三阴性乳腺癌和HER-2阳性乳腺癌为著。鉴于一些亚组乳腺癌NAC后的高pCR率, 质疑乳房手术在这部分乳腺癌的综合管理中是否为冗余的环节将变得合乎情理。接受NAC的患者能否安全地避免乳房手术取决于术前准确评估pCR的能力, 目前的影像学技术仍缺乏足够的敏感性和特异性, 但NAC后影像引导的MIB技术有望克服这一障碍。如果能够证明MIB在预测乳腺癌NAC后的pCR上是安全高效

的, 达到pCR的患者就可能避免乳房手术, 这将有助于降低术后并发症、改善患者的生活质量及降低医疗成本^[24]。不言而喻, NAC后选择性地避免乳房手术仍需进一步的研究, 包括MIB替代手术预测NAC后pCR的准确率、避免乳房手术的远期疗效等。

[参 考 文 献]

- [1] 王永胜. 乳腺癌新辅助治疗——从探索走向精准 [M]. 人民卫生出版社, 2017.
- [2] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32.
- [3] 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.
- [4] BOUGHEY J C, SUMAN V J, MITTENDORF E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(14): 1455-1461.
- [5] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 310-320.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-760.
- [7] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, P WINER E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [8] CLOUTH B, CHANDRASEKHARAN S, INWANG R, et al. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(8): 961-966.
- [9] KUEERER H. Eliminating breast cancer surgery in exceptional responders with neoadjuvant systemic therapy [Clinical Trials, gov web site] [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945579>, 2017.
- [10] ERBES T, STICKELER E, RÜCKER G, et al. BMI and Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a study and meta-analysis [J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(4): e119-132.
- [11] LI X B, KRISHNAMURTI U, BHATTARAI S, et al.

- Biomarkers predicting pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J] . *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(6): 871–878.
- [12] REA D, TOMLINS A, FRANCIS A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? [J] . *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(9): 924–930.
- [13] DAVEAU C, SAVIGNONI A, ABROUS-ANANE S, et al. Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 22(4): 402–404.
- [14] SCHAEFGEN B, MATI M, SINN H P, et al. Can routine imaging after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer predict pathologic complete response? [J] . *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3): 789–795.
- [15] KEUNE J D, JEFFE D B, SCHOOTMAN M, et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J] . *Am J Surg*, 2010, 199(4): 477–484.
- [16] DE LOS SANTOS J F, CANTOR A, AMOS K D, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational breast cancer research consortium trial 017 [J] . *Cancer*, 2013, 119(10): 1776–1783.
- [17] WANG Y, ZHANG C, LIU J, et al. Is ^{18}F -FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2): 357–369.
- [18] HEIL J, KÜMMEL S, SCHAEFGEN B, et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques [J] . *Br J Cancer*, 2015, 113(11): 1565–1570.
- [19] KUERER H M, YANG W T, KRISHNAMURTHY S. Comment on ‘diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques’ [J] . *Br J Cancer*, 2016, 114(10): e3.
- [20] HEIL J, SCHAEFGEN B, SINN P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? [J] . *Eur J Cancer*, 2016, 69: 142–150.
- [21] HEIL J. Diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer(RESPONDER) [EB/OL] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948764>, 2017.
- [22] KUERER H M, RAUCH G M, KRISHNAMURTHY S, et al. A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy [J] . *Ann Surg*, 2018, 267(5): 946–951.
- [23] VRANCKEN PEETERS M J. Towards omitting breast cancer surgery in patients without residual tumor after upfront chemotherapy [EB/OL] . <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/review.asp?TC=6120>, 2017.
- [24] VAN LA PARRA R F, KUERER H M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials [J] . *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1):28.

(收稿日期: 2018-03-15 修回日期: 2018-06-30)