



· 指南与共识 ·

中国乳腺癌新辅助治疗专家共识（2019年版）

中国乳腺癌新辅助治疗专家组

[关键词] 乳腺癌；新辅助治疗；共识

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.05.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)05-0390-11

乳腺癌新辅助化疗是指对于未发现远处转移的初治乳腺癌患者，在计划中的手术治疗或手术加放疗的局部治疗前进行的全身系统性化疗^[1-2]。新辅助化疗作为乳腺癌治疗的重要组成部分，目前仍处于不断发展的阶段，随着各类临床试验和新的治疗理念不断涌现，其治疗模式也从曾经单一的化疗，转变为当前基于不同乳腺癌分子亚型的新辅助化疗、新辅助抗人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）靶向治疗联合化疗、新辅助内分泌治疗等。随着新的循证医学数据不断充实，各种治疗理念和临床实践的差异也越发明显，如何在临床实践中选择新辅助治疗适应证，优化患者的治疗策略并改善治疗结局仍存在争议。结合最新的研究数据和理念，中国乳腺癌新辅助治疗专家组就新辅助化疗、新辅助抗HER2联合化疗中，新辅助治疗目的及适应证、手术治疗规范、新辅助治疗前后的评估规范以及新辅助治疗方案和策略等方面的热点问题、争议内容，进行了深入、详细的研讨，联合发布《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识（2019年版）》，旨在更好地指导中国临床医师进行乳腺癌新辅助治疗的临床实践。

1 新辅助治疗的目的和适应证

专家组首先明确了在当前临床实践过程中，乳腺癌新辅助治疗应该从实际的临床需求出发，以治疗的目的为导向，主要包括：①将不可手术的乳腺癌降期为可手术乳腺癌；②将不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌；③获得体内药物敏感性的相关信息，从而指导后续治疗以期改善

患者预后。对于美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南中提及的新辅助治疗潜在目的还包括将不可保腋窝的乳腺癌降期为可保腋窝，中国专家对此持审慎态度，认为实际操作过程中存在前哨淋巴结评估假阴性率高、长期安全性数据不足等风险，并不常规推荐将对已经证实转移的区域淋巴结进行降期保腋窝作为新辅助治疗的目的^[3-4]。

当前在不同的指南和共识中对于新辅助治疗适应证的描述存在较大的差异^[1-2, 5-6]，在明确新辅助治疗目的的基础上，绝大多数专家认同在临床实践中应以上述3点治疗目的为导向行新辅助治疗，绝大多数专家认为并非所有需要行辅助化疗的乳腺癌患者都推荐行新辅助化疗。

为进一步指导临床实践，专家组就不同肿瘤负荷以及乳腺癌亚型的患者是否优选新辅助治疗进行了逐一讨论。在不考虑其他因素（淋巴结状态、分子分型等）的情况下，当肿瘤负荷较大时，中国专家更倾向于推荐优选新辅助治疗，83%的专家推荐浸润性病灶大于5 cm的乳腺癌患者优选新辅助治疗，而其他单一病理学因素（如肿块大于3 cm或淋巴结阳性）并不能作为优选新辅助治疗的依据。

多数专家（63%）认可病理学完全缓解（pathological complete response, pCR）是预后替代的研究终点，对患者采用预期pCR率高的新辅助治疗方案可能改善患者的预后^[7-8]。在新辅助后辅助治疗方面，CREATE-X和KATHERINE临床试验提出，针对三阴性乳腺癌和HER2阳性

乳腺癌新辅助治疗患者，如未达到pCR，可通过强化辅助治疗来改善预后^[9-10]。在临床实践中，能否基于这两项临床试验的结果而对所有三阴性乳腺癌和HER2阳性乳腺癌患者推荐新辅助治疗尚存在争议。专家组强调CREATE-X和KATHERINE临床试验是辅助阶段临床试验，仅提示针对新辅助治疗后未达到pCR的患者可采用辅助阶段强化治疗的策略，而不能作为全面扩大新辅助治疗适应证（针对全部三阴性和HER2阳性患者）的依据。因此绝大多数专家认为三阴性乳腺癌和HER2阳性乳腺癌并不能作为优选新辅助治疗的单一依据，而当同时伴有较大肿瘤负荷（如浸润性病灶大于3 cm或淋巴结阳性）时，大多数专家推荐可优选新辅助治疗。

2 新辅助治疗的外科手术治疗规范

新辅助治疗的目的之一是将不可手术的患者降期为可手术患者，专家组首先明确了可手术乳腺癌的定义，参考NCCN指南的划分标准，将I期、II期、T₃N₁M₀定义为可手术乳腺癌，将N₂和（或）T₄及以上定义为不可手术乳腺癌，后者推荐首选新辅助治疗^[5]。新辅助治疗前，专家组推荐对所有接受新辅助治疗患者原发灶的范围采用超声引导下放置金属标记物或表皮纹身的方式进行标志，尤其是对于治疗目的为降期保乳的患者，97%的专家推荐进行原发灶范围的标记，相关临床试验也提示金属标记物有助于保乳术前评估并使5年局部控制率提高6.9%^[11]。是否所有接受新辅助治疗的患者都需要标记阳性淋巴结尚无定论，尽管中国专家对降期保腋窝持审慎观点，但对于新辅助治疗的目的为降期保腋窝的患者，87%的专家推荐行阳性淋巴结标记，以利后续新辅助治疗过程中和术前的淋巴结状态评估^[3]。阳性淋巴结标记的方式可采用金属标记物。

早期乳腺癌临床试验协作组（Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG）的Meta分析对比了新辅助化疗和辅助化疗患者的保乳率和局部复发率，提示新辅助化疗的患者有更高的保乳率，但可能面临更高的局部复发率，21%的新辅助化疗患者和16%的辅助化疗患者在

15年后出现局部复发^[12]。此外，相关研究发现，乳腺癌新辅助化疗后部分肿块呈灶性退缩，可能仍有肿瘤病灶残留于退缩的组织中，给切除范围判定带来困难^[13]。当前临床实践中的重点是明确保乳手术切除的范围以及安全切缘的界定。71%的专家认为，无论新辅助治疗前患者是否临床可保乳，在具备完善的影像学评估的基础上，只要新辅助治疗后临床可保乳，在保证切缘充足且阴性的情况下，保乳手术切除的范围可以根据治疗后病灶的大小来确定。对于新辅助治疗后保乳标本切缘的界定，推荐将切缘无肿瘤区域2 mm以上定义为病理切缘阴性，这部分患者相较于无肿瘤区域2 mm以下的患者5年局灶复发率更低^[14]，切缘评估方法推荐采用墨汁染色法并对垂直切缘放射状取材^[1]。

专家组对于新辅助治疗前临床淋巴结阴性的患者，新辅助治疗前还是治疗后实施前哨淋巴结活检存在明显争议，两种方式在前哨淋巴结活检的检出率、准确性、手术次数、对初始疾病分期的确切性上各有利弊。SENTINA临床试验提示新辅助治疗前行淋巴结活检的检出率达99.1%，病理学检查证实前哨淋巴结为阴性的患者，专家组认为新辅助治疗后可考虑不再手术评估腋窝状态；对于新辅助治疗前行前哨淋巴结活检并且病理学检查确认为前哨淋巴结阳性的患者，SENTINA临床试验提示对这部分患者在新辅助治疗后行第2次前哨淋巴结活检时检出率仅为60.8%，假阴性率为51.6%，因此不推荐新辅助治疗后行第2次前哨淋巴结活检，绝大多数专家推荐直接行腋窝淋巴结清扫术^[4]。

并非所有临床淋巴结阳性的患者都适合新辅助治疗降期后的前哨淋巴结活检术，临床淋巴结分期cN₂及以上的患者新辅助治疗后淋巴结活检的有效性尚缺乏大样本量的研究。鉴于当前新辅助治疗后降期前行前哨淋巴结活检的前瞻性临床试验，如SENTINA、ACOSOG-Z1071、SN-FNAC和GANE 2等临床试验所纳入的cN₂及以上的患者样本量较少，证据不够充分，因此专家组认为对于新辅助治疗前cN₁的患者，更适合通过新辅助治疗降期保腋窝。对于临床淋巴结阳性且在新

辅助治疗后临床淋巴结转为阴性的患者, 推荐在符合新辅助治疗前阳性淋巴结放置标记、采用双示踪方式、术中探及 ≥ 3 枚淋巴结时, 可开展新辅助治疗后前哨淋巴结活检^[3]。若临床淋巴结阳性患者经新辅助治疗后前哨淋巴结经病理学检查证实有转移(包括宏转移和微转移), 中国专家认为这部分患者非前哨腋窝淋巴结阳性的风险较大, 应考虑行腋窝淋巴结清扫术。多数专家对这部分患者单纯行腋窝放疗的有效性持审慎的态度, 暂不支持用腋窝放疗替代腋窝清扫术, 有待Alliance A011202临床试验进一步辨析新辅助治疗后前哨腋窝淋巴结阳性患者腋窝放疗与腋窝清扫术的优劣性。

3 新辅助治疗的评估

规范的影像学 and 病理学评估是新辅助治疗的基础及实施的保障。专家组一致认为, 在乳腺癌新辅助治疗开始前, 所有患者均需获取原发灶空芯针病理学诊断和免疫组织化学分型的结果。对于区域淋巴结临床可疑阳性者, 推荐在超声引导下行细针或空芯针穿刺以明确淋巴结性质。详细、规范、完整的病理学评估结果能够帮助临床医师更加准确地判断患者病情并制定诊疗方案, 具体的诊断评估规范可以参考《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》等相关诊疗共识^[15]。

关于新辅助治疗前基线的影像学评估该采取何种影像学检查, 以及新辅助治疗期间影像学评估的频率和规范, 专家组逐一进行了讨论。根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 建议在新辅助治疗前后进行超声、乳腺X线及乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的影像学检查, 乳腺MRI是优选的评估方式。结合中国的实际情况, 专家组认为对于乳腺癌原发灶的评估, 超声和乳腺X线检查是不可或缺的, 乳腺MRI准确率可达84%, 但灵敏度较低, 仅61%的专家认为接受新辅助治疗患者需常规行乳腺MRI, 但对于需降期保乳的患者, 99%的专家认为应常规推荐乳腺MRI检查^[16]。相比于胸部平片和胸部增强CT, 可以考虑优选胸部平扫CT。此外, 骨扫

描、脑评估或PET/CT等影像学检查尽管具有一定的提示意义^[17-18], 但由于影像评价指标不统一和临床可及性欠佳, 并非接受新辅助治疗患者的常规推荐检查项目。考虑到中国当前临床实践的可操作性, 新辅助治疗期间, 专家组强烈推荐每2个疗程通过超声评估原发灶和区域淋巴结, 62%的专家推荐乳腺MRI评估间期同样为每2个疗程。

4 新辅助治疗的方案和策略

近年来, 乳腺癌新辅助治疗临床试验不断涌现, 也为新辅助治疗方案和策略的更新与发展奠定了基础。多数专家认为, 规范的辅助治疗(包括抗HER2治疗)方案可以作为新辅助治疗的可选方案, 但并非一定为优选方案。结合最新的循证医学证据, 专家组就不同亚型乳腺癌新辅助治疗优选的初始治疗策略进行了详尽的讨论。

针对HER2阳性的乳腺癌, NOAH临床试验提示相比于单纯化疗, 联合曲妥珠单抗靶向治疗能够使pCR率提高19.0%, 且3年无事件生存率提高15.0%^[7]。而在曲妥珠单抗联合化疗的基础上加用帕妥珠单抗, 能够进一步使pCR率提高16.8%~17.5%, 且5年无进展生存率提高5.0%^[8, 19-20]。在曲妥珠单抗联合化疗基础上加用拉帕替尼能够使pCR率提高21.8%, 但3年无事件生存率无显著差异^[21-22]。双靶向药物治疗, 包括不含化疗的曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗方案和曲妥珠单抗联合拉帕替尼方案未能显著提高患者pCR率^[19, 23]。据此, 71%的专家认同曲妥珠单抗+化疗应作为HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的初始方案, 同时在药物可及的情况下, 初始治疗方案也可优选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗^[7-8, 20]。基于辅助临床试验中BCIRG006的10年无病生存率风险比评估, 相比于单纯化疗, AC序贯T+靶向药物和TCb+靶向药物方案患者长期生存的预后相近(A: 蒽环类药物; T: 紫杉类药物; Cb: 卡铂; C: 环磷酰胺, 下文同)^[24], 目前新辅助治疗中暂无头对头试验提示AC序贯T+靶向药物和TCb+靶向药物的pCR以及长期预后的优劣, 因此, 专家组认为HER2阳性乳腺癌新辅助治疗在化疗配伍方面, AC序贯

T+抗HER2靶向药物和TCb+抗HER2靶向药物均为可选的初始治疗策略。

针对HER2阴性乳腺癌，BCIRG005辅助化疗临床试验提示，接受AC序贯T方案与TAC方案的患者5年无病生存率均为79.0%，5年总生存率分别为89.0%和88.0%，两种方案生存获益相近，且序贯方案血液系统3/4级不良事件发生率更低^[25]。而在新辅助化疗中，INTENS临床试验发现，AC序贯T方案相比于TAC方案提高9%的pCR率，可显著提高5年无病生存率（10%），且DFS分层分析显示，激素受体（hormone receptor, HR）阳性且HER2阴性患者生存获益更为显著^[26]。据此，专家组建议三阴性乳腺癌新辅助化疗初始方案可优选AC（F）序贯T（F：氟尿嘧啶，下文同），Luminal型（指HR阳性且HER2阴性，下文同）乳腺癌新辅助化疗初始方案亦可优选AC（F）序贯T^[26]。而对于BRCA基因突变的乳腺癌患者，一项系统性回顾分析纳入GeparSixto和BrighTNess临床试验中BRCA基因突变的患者，提示含铂类药物的新辅助化疗方案可能提高BRCA基因突变患者的pCR率。因此，中国专家认为BRCA基因突变可能从铂类药物治疗中获益，对已知携带BRCA基因突变患者如行新辅助治疗时，新辅助化疗阶段可优选TP（紫杉类药物联合铂类药物）方案^[27]。

多数专家认可，新辅助治疗方案周期推荐需至少包含6个疗程，当新辅助治疗有效〔包括完全缓解（complete response, CR）或部分缓解（partial response, PR）〕时，专家组推荐术前应完成拟定方案全部疗程。对于三阴性乳腺癌和Luminal型乳腺癌若拟定给予序贯的新辅助治疗方案（蒽环类药物序贯紫杉类药物）时，在治疗2~4个疗程有效（评估为CR或PR）时70%专家建议按既定计划序贯为后续的方案完成新辅助治疗。专家组着重指出，在新辅助治疗进行期间应重视疗效判断和预测，特别是早期疗效的评估和判断，推荐以疗效为导向制定后续治疗的决策，而不同亚型在新辅助治疗阶段和辅助治疗阶段也有不同的治疗策略。

对于新辅助治疗期间疗效欠佳的患者，规范

的早期疗效评估尤为重要，需尽早发现这部分患者，进而调整相应的治疗策略。对于在新辅助治疗2~4个疗程后疗效欠佳但肿块并未增大，评估为疾病稳定（stable disease, SD）且仍为可手术乳腺癌的患者，专家组持不同的意见。专家组认为，不同分子分型、不同新辅助治疗方案和不同评估时间都有可能对后续治疗策略的改变有所影响。以三阴性乳腺癌为例，在应用TAC方案（或TA方案）新辅助化疗2~4个疗程后疗效欠佳但肿块并未增大（评估为SD），49%的专家建议可以考虑尽早行手术治疗，35%的专家认为更改全身治疗方案继续新辅助治疗可能有潜在的生存获益^[28]。而对于在新辅助治疗2~4个疗程后肿瘤增大，评估为疾病进展（progressive disease, PD）且仍为可手术乳腺癌的患者，多数专家建议可以考虑尽早行手术治疗。尤其对于Luminal型乳腺癌，由于其对新辅助化疗的敏感性较低，从更换新辅助化疗方案中获益的可能性较低，94%的中国专家推荐这部分早期疗效不佳的患者应尽早予以手术治疗。对于三阴性乳腺癌患者疗效评估为PD时，57%的专家建议选择手术，33%的专家建议更换新辅助化疗方案继续新辅助治疗。近期相关基础研究的结果也进一步佐证了中国专家的选择。Karagiannis等^[29]研究发现，在新辅助化疗作用下肿瘤转移微环境（tumor microenvironment of metastasis, TMEM）结构增加，提示新辅助化疗后残留肿瘤有高转移风险。Keklikoglou等^[30]的研究结果显示，化疗可引发转移能力增强的肿瘤细胞外囊泡分泌，这些囊泡尤其在新辅助化疗患者血液循环内富集，可引起肿瘤转移的发生。以上几项研究提示新辅助化疗可能促进肿瘤转移，尤其新辅助化疗效果欠佳的患者潜在的转移风险可能增加，虽然这些研究尚未经过临床证实，但是出于慎重考虑，专家组强调新辅助化疗早期疗效评估的重要性（2个疗程），2个疗程后肿瘤疗效不佳时，应及时调整治疗策略，谨慎更换化疗方案或可以尽早改行手术治疗，以避免无效治疗致肿瘤进展。

不同分子分型的患者由于对化疗和靶向治疗的敏感性不同，在新辅助治疗后的辅助阶段

强化治疗的策略也有所不同。CREATE-X临床试验提示对于新辅助治疗后未达到pCR的HER2阴性乳腺癌患者,加用卡培他滨可改善患者的预后,尤其对于三阴性乳腺癌患者,可使5年无病生存率提高13.7%,但对于Luminal型患者预后的改善不明显^[9]。据此,三阴性乳腺癌患者在采用了标准新辅助化疗方案6~8个疗程[包括AC(F)序贯T或TAC方案]后,手术后病理学评估未达到pCR,中国专家推荐辅助阶段应加用卡培他滨6~8个疗程。对于Luminal型乳腺癌患者,在采用了标准方案6~8个疗程[包括AC(F)序贯T或TAC方案]后,手术后病理学评估未达到pCR,专家组认为卡培他滨对Luminal型的绝对获益较低,但并不排除对某些高危Luminal型患者行辅助卡培他滨的治疗。中国专家认可CREATE-X临床试验对三阴性乳腺癌患者强化辅助化疗生存获益的价值,但认为其在Luminal型乳腺癌中的应用价值有待进一步的临床试验证实^[9]。而HER2阳性患者在采用了标准新辅助治疗方案6~8个疗程(包括曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗或曲妥珠单抗+化疗等方案)后未达到pCR的患者,KATHERINE临床试验提示在辅助阶段使用T-DM1能够使3年无浸润性疾病生存率提高11.3%^[10]。而在中国临床实践中因为T-DM1暂不可获得,专家组对现阶段可行的辅助强化方案进行了探讨,39%的专家认为可给予曲妥珠单抗+卡培他滨的辅助治疗方案,51%的专家则认为该方案目前临床证据尚不足以支持。对于HER2阳性患者在采用了高强度足疗程的新辅助治疗(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗)后,术后证实pCR或接近pCR的患者,后续辅助阶段应继续抗HER2靶向治疗,但后续辅助治疗阶段的靶向治疗是单靶向药物还是双靶向药物治疗目前尚未有明确的临床证据,中国专家对此也持不同意见。这一结果提示需要根据中国国情参考更多的临床试验结果,而正在进行的PEONY临床试验则着眼于辅助治疗阶段单靶向药物或双靶向药物的问题,力求辨析HER2阳性患者新辅助治疗后更优的辅助治疗方案^[20]。

新辅助治疗作为乳腺癌系统性治疗的重要组成部分,在临床实践中扮演着非常重要的角色。

2019年中国乳腺癌新辅助治疗专家组从乳腺癌新辅助治疗的适应证、外科治疗、评估和实践策略等方面出发,结合国内临床实际对乳腺癌新辅助治疗进行了讨论与投票。基于此投票结果,中国乳腺癌新辅助治疗专家组发布《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)》,以期能够为国内乳腺癌新辅助治疗的临床实践提供依据和指导。该共识在提出临床实践建议的同时,也保留了部分具有临床意义的争议点;这些问题的解决仍有待于未来国内外高质量临床研究数据的进一步更新。

[参 考 文 献]

- [1] 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(09): 695-759.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2018.V1)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] 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.
- [4] KUEHN T, BAUERFEIND I, FEHM T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer (Version 2.018) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, 2018/2019.
- [6] KAUFMANN M, VON MINCKWITZ G, BEAR H D, 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.
- [7] GIANNI L, EIERMANN W, SEMIGLAZOV V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. Lancet, 2010, 375(9712): 377-384.
- [8] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 791-800.
- [9] MASUDA N, LEE S J, OHTANI S, et al. Adjuvant capecitabine

- for breast cancer after preoperative chemotherapy [J] . *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2147–2159.
- [10] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617–628.
- [11] OH J L, NGUYEN G, WHITMAN G J, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy [J] . *Cancer*, 2007, 110(11): 2420–2427.
- [12] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 27–39.
- [13] EL-DIDI M H, MONEER M M, KHALED H M, et al. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management [J] . *Surg Today*, 2000, 30(3): 249–254.
- [14] CHEN A M, MERIC-BERNSTAM F, HUNT K K, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience [J] . *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2303–2312.
- [15] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识 [J] . *中华病理学杂志*, 2015, 44(4): 232–236.
- [16] CROSHAW R, SHAPIRO-WRIGHT H, SVENSSON E, et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients [J] . *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(11): 3160–3163.
- [17] LEE H, LEE D E, PARK S, et al. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: combined statistical modeling using clinicopathological factors and FDG PET/CT texture parameters [J] . *Clin Nucl Med*, 2019, 44(1): 21–29.
- [18] LI X, ABRAMSON R G, ARLINGHAUS L R, et al. An algorithm for longitudinal registration of PET/CT images acquired during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: preliminary results [J] . *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 62.
- [19] 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 HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25–32.
- [20] SHAO Z. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive early or locally advanced breast cancer in the neoadjuvant setting: efficacy and safety analysis of a randomized phase III study in Asian patients (PEONY) [C] . San Antonio, 2018.
- [21] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2012, 379(9816): 633–640.
- [22] DE AZAMBUJA E, HOLMES A P, 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.
- [23] LLOMBART-CUSSAC A, CORTÉS J, PARÉ L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 545–554.
- [24] SLAMON D J, EIERMANN W, ROBERT N J, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer [J] . *Cancer Res*, 2016, 76(Suppl4): S5–04.
- [25] EIERMANN W, PIENKOWSKI T, CROWN J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3877–3884.
- [26] VRIENS B, VRIENS I J H, AARTS M J B, et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(3): 593–600.
- [27] POGGIO F, BRUZZONE M, CEPPI M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1497–1508.
- [28] MINCKWITZ G V, BLOHMER J U, COSTA S, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients—results of the GeparTrio trial [J] . *Cancer Res*, 2011, 71(Suppl24): S3–2.
- [29] KARAGIANNIS G S, PASTORIZA J M, WANG Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism [J] . *Sci Transl Med*, 2017, 9(397): eaan0026.
- [30] KEKLIKOGLOU I, CIANCIARUSO C, GUC E, et al. Chemotherapy elicits pro-metastatic extracellular vesicles in breast cancer models [J] . *Nat Cell Biol*, 2019, 21(2): 190–202.

2019年中国乳腺癌新辅助治疗专家组组长：
邵志敏 江泽飞

沈镇宙 盛 媛 宋传贵 宋国红 孙 涛

唐金海 佟仲生 王 颀 王本忠 王碧芸

王海波 王 靖 王 坤 王瓿晨 王树森

王 水 王 翔 王永胜 王 宇 王中华

吴 昊 吴克瑾 吴智勇 熊慧华 徐兵河

徐莹莹 杨红健 杨文涛 叶松青 余科达

余之刚 袁 芑 张安秦 张 斌 张宏伟

张 瑾 张 强 张清媛

2019年中国乳腺癌新辅助治疗专家组
讨论组员（按姓氏拼音排序）：

曹旭晨 曾晓华 查小明 陈德滇 陈前军

崔树德 段学宁 范志民 付 丽 葛 睿

耿翠芝 郝晓鹏 胡夕春 黄 建 姜大庆

金 锋 康 骅 李惠平 李兴睿 李志高

厉红元 廖 宁 刘 红 刘 健 刘晓安

刘新兰 刘荫华 刘真真 柳光宇 任国胜

执 笔：

李俊杰 陈 盛 王 海

附录（中国乳腺癌新辅助治疗专家组投票结果）：

附表1 乳腺癌新辅助治疗的目的和适应证

共识声明	专家投票		
	是	否	弃权
新辅助治疗的目的：			
乳腺癌新辅助治疗的目的包含将不可手术的局部晚期乳腺癌降期为可手术乳腺癌	100.0%	0.0%	0.0%
乳腺癌新辅助治疗的目的包含将不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌	100.0%	0.0%	0.0%
乳腺癌新辅助治疗的目的包含将不可保腋窝的乳腺癌降期为可保腋窝的乳腺癌	42.6%	44.1%	13.3%
乳腺癌新辅助治疗的目的包含体内药敏试验（体内药敏试验具体指通过评估中期疗效或最终疗效判断药物敏感性，从而改变后续治疗策略）	97.0%	1.5%	1.5%
新辅助治疗的适应证：			
所有需要辅助化疗的乳腺癌患者均可行新辅助化疗	23.5%	73.5%	2.9%
乳腺癌新辅助治疗适合局部晚期的患者，或有降期保乳需要的患者	97.0%	3.0%	0.0%
乳腺癌新辅助治疗适合局部晚期的患者，或有降期保乳、保腋窝需要的患者	87.9%	7.6%	4.5%
乳腺癌新辅助治疗适合浸润性乳腺癌最大径超过5 cm、淋巴结阳性、三阴性、HER2阳性或有降期保乳需要的患者	77.9%	16.2%	5.9%
新辅助治疗优选人群——肿瘤负荷患者：			
若患者乳房肿块为浸润性癌，最大径超过3 cm，不考虑其他因素（淋巴结状态、分子分型等），应优选新辅助治疗	16.2%	77.9%	5.9%
若患者乳房肿块为浸润性癌，最大径超过5 cm，不考虑其他因素（淋巴结状态、分子分型等），应优选新辅助治疗	83.3%	16.7%	0.0%
患者腋窝淋巴结阳性，不考虑其他因素（肿块大小、分子分型等），应优选新辅助治疗	44.8%	53.7%	1.5%
新辅助治疗优选人群——三阴性乳腺癌患者：			
基于Creat-X临床试验，针对三阴性乳腺癌患者采用新辅助化疗，如未达到pCR，可强化辅助化疗从而改善预后。是否以此临床试验为据，对所有三阴性乳腺癌患者推荐新辅助化疗；如是，则在临床实践中，所有患者都须等待免疫组织化学检测结果才能进行临床策略的制定	44.3%	48.6%	7.1%
经空心针穿刺病理确诊的三阴性浸润性乳腺癌，肿瘤最大径超过3 cm，应优选新辅助化疗	64.7%	33.8%	1.5%
经空心针穿刺病理确诊的三阴性浸润性乳腺癌，肿瘤最大径超过5 cm，应优选新辅助化疗	94.1%	4.4%	1.5%
经空心针穿刺病理确诊的三阴性浸润性乳腺癌，临床淋巴结阳性（cN ₊ ），应优选新辅助化疗	82.6%	14.5%	2.9%
经任何空心针穿刺病理确诊的三阴性浸润性乳腺癌都应优选新辅助化疗	0.0%	98.6%	1.4%
新辅助治疗优选人群——HER2阳性乳腺癌患者：			
基于KATHERINE临床试验，针对HER2阳性患者采用新辅助治疗和靶向治疗，如未达到pCR，可强化辅助治疗从而改善预后。是否以此临床试验为据，对所有HER2阳性患者推荐新辅助治疗；如是，则在临床实践中，所有患者都须等待免疫组织化学检测结果才能进行临床策略的制定	52.9%	45.7%	1.4%
经空心针穿刺病理确诊的HER2阳性浸润性乳腺癌，肿瘤最大径超过3 cm，应优选新辅助治疗	73.5%	25.0%	1.5%
经空心针穿刺病理确诊的HER2阳性浸润性乳腺癌，肿瘤最大径超过5 cm，应优选新辅助治疗	94.3%	4.3%	1.4%
经空心针穿刺病理确诊的HER2阳性浸润性乳腺癌，临床淋巴结阳性（cN ₊ ），应优选新辅助治疗	87.0%	13.0%	0.0%
经任何空心针穿刺病理确诊的HER2阳性浸润性乳腺癌都应优选新辅助治疗	0.0%	98.6%	1.4%
对乳腺癌新辅助治疗患者使用预期pCR率高的方案，患者预后较好	62.9%	31.4%	5.7%

附表2 乳腺癌新辅助治疗的外科手术治疗规范

共识声明	专家投票		
	是	否	弃权
同意NCCN指南中定义 I 期、II 期、T ₃ N ₁ M ₀ 为可手术乳腺癌，N ₂ 和（或）T ₄ 及以上为不可手术乳腺癌	64.6%	23.1%	12.3%
新辅助治疗前原发灶及腋窝淋巴结标志：			
新辅助治疗前需对所有患者原发灶范围进行标志	75.8%	21.2%	3.0%
新辅助治疗前需对拟降期保乳患者原发灶范围进行标志	97.0%	1.5%	1.5%
原发灶范围标识可采用金属标记物	84.8%	7.6%	7.6%
原发灶范围标识可采用表皮纹身	85.7%	7.1%	7.1%
新辅助治疗前需对所有患者的阳性淋巴结进行标志	41.5%	53.9%	4.6%
新辅助治疗前需对拟降期保乳患者的阳性淋巴结进行标志	87.1%	8.6%	4.3%
腋窝阳性淋巴结标识可采用金属标记物	94.1%	2.9%	2.9%
新辅助治疗后降期保乳：			
对新辅助治疗前原发灶可保乳患者，在新辅助治疗降期后实施保乳手术，可以根据治疗后病灶大小予以切除	70.6%	23.5%	5.9%
对新辅助治疗前原发灶不可保乳患者，在新辅助治疗降期后临床可保乳，可以根据治疗后病灶大小予以切除	71.0%	23.2%	5.8%
前哨淋巴结活检：			
对于cN ₁ 拟行新辅助治疗的患者，前哨淋巴结活检时间推荐为：	A: 39.7%	B: 54.4%	C: 5.9%
A: 新辅助治疗前；			
B: 新辅助治疗后；			
C: 弃权			
对于初始cN ₁ 患者，新辅助治疗前行前哨淋巴结活检，且病理学检查证实前哨淋巴结阴性，则新辅助治疗后可不再行手术评估腋窝状态。	69.6%	30.4%	0.0%
对于初始cN ₁ 患者，新辅助治疗前行前哨淋巴结活检，且病理学检查证实前哨淋巴结阳性，则新辅助治疗前行：	A: 71.0%	B: 21.7%	C: 7.2%
A: 腋窝淋巴结清扫；			
B: 再次前哨淋巴结活检；			
C: 弃权			
通过新辅助治疗降期保腋窝，应局限于cN ₁ 患者	71.6%	19.4%	9.0%
对于cN ₁ 新辅助治疗后转为cN ₀ 患者，符合新辅助治疗前阳性淋巴结放置标记、采用双示踪方式、术中探及淋巴结>2枚时，可开展新辅后前哨淋巴结活检	95.2%	4.8%	0.0%
对于cN ₁ 新辅助治疗后转为cN ₀ 患者，前哨淋巴结活检提示微转移，则行腋窝放疗替代腋窝清扫手术	41.7%	56.7%	1.7%
对于cN ₁ 新辅助治疗后转为cN ₀ 患者，前哨淋巴结活检提示宏转移，则行腋窝放疗替代腋窝清扫手术	10.4%	85.1%	4.5%

附表3 乳腺癌新辅助治疗的评估规范

共识声明	专家投票		
	是	否	弃权
所有患者开始进行新辅助治疗前, 需获得原发灶空心针穿刺病理学诊断和免疫组织化学分型结果	100.0%	0.0%	0.0%
所有患者开始新辅助治疗前, 区域淋巴结临床可疑阳性者需进行(超声引导下)细针(或空心针)穿刺病理学检查	89.6%	10.4%	0.0%
除超声及钼靶X射线检查外, 新辅助治疗前影像评估手段包括:	A: 15.6%	B: 57.8%	C: 26.6%
A: 胸部平片;			
B: 胸部CT(平扫);			
C: 胸部CT(增强)			
新辅助治疗前影像评估不常规推荐骨扫描、脑评估或PET/CT	76.2%	17.5%	6.3%
新辅助治疗前对所有患者常规推荐乳腺MRI	60.6%	39.4%	0.0%
新辅助治疗前对需降期保乳患者常规推荐乳腺MRI	98.5%	0.0%	1.5%
新辅助治疗期间, 超声评估原发灶和区域淋巴结间期为:	A: 93.9%	B: 1.5%	C: 4.5%
A: 每2个疗程;			
B: 每3个疗程;			
C: 每4个疗程			
新辅助治疗期间, 乳腺MRI评估原发灶间期为:	A: 61.5%	B: 7.7%	C: 30.8%
A: 每2个疗程;			
B: 每3个疗程;			
C: 每4个疗程			

附表4 乳腺癌新辅助治疗的优选方案

	共识声明	专家投票		
		优选	可选	弃权
HER2阳性乳腺癌新辅助治疗初始方案:	A: 蒽环类; T: 紫杉类; Cb: 卡铂; C: 环磷酰胺; H: 曲妥珠单抗; P: 帕妥珠单抗; L: 拉帕替尼			
抗HER2靶向治疗	H+P+化疗	71.2%	27.3%	1.5%
	H+化疗	71.0%	27.4%	1.6%
	H+L+化疗	7.7%	55.4%	36.9%
	双靶向药物	3.2%	47.6%	49.2%
化疗配伍	AC序贯T+靶向药物	54.0%	38.1%	7.9%
	TCb+靶向药物	53.1%	43.8%	3.1%
	T+靶向药物	17.2%	75.0%	7.8%
HER2阴性乳腺癌新辅助治疗初始方案:	A: 蒽环类; T: 紫杉类; P: 铂类; C: 环磷酰胺; F: 氟尿嘧啶			
三阴性乳腺癌新辅助化疗初始方案:	AC(F)序贯T	64.6%	32.3%	3.1%
	TAC	32.3%	61.5%	6.2%
	TA	21.5%	61.5%	16.9%
	TP	12.5%	73.4%	14.1%
	AC(F)序贯TP	3.2%	66.7%	30.2%
	TC	1.8%	49.1%	49.1%
	AC(F)	0.0%	40.0%	60.0%
Luminal型(指HR阳性, HER2阴性, 下文同)乳腺癌新辅助化疗初始方案:	AC(F)序贯T	64.6%	27.7%	7.7%
	TAC	14.3%	66.7%	19.0%
	TA	13.8%	61.5%	24.6%
	AC(F)	6.2%	73.8%	20.0%
	TP	0.0%	33.8%	66.2%
BRCA基因突变患者新辅助化疗初始方案:	TP	58.5%	38.5%	3.1%
	AC(F)序贯T	31.7%	63.3%	5.0%
	AC(F)序贯TP	26.6%	62.5%	10.9%
	TA	7.7%	69.2%	23.1%
	TAC	6.3%	85.7%	7.9%
	AC(F)	0.0%	45.3%	54.7%
所有规范的辅助治疗(以及抗HER2治疗)方案都可用于新辅助治疗阶段		是69.4%	否25.8%	弃权4.8%

附表5 乳腺癌新辅助治疗的策略

共识声明	专家投票
拟定的新辅助治疗方案需至少包含6个疗程:	
A: 是;	69.7%
B: 否;	22.7%
C: 弃权	7.6%
新辅助治疗有效时 (CR/PR), 术前完成拟定方案全部疗程:	
A: 是;	92.4%
B: 否;	6.1%
C: 弃权	1.5%
三阴性和Luminal型乳腺癌患者, 拟定序贯新辅助治疗策略时 (蒽环类序贯紫杉类), 前3~4个疗程有效 (CR/PR) 时:	
A: 继续原方案完成6~8个疗程;	22.0%
B: 按既定计划序贯后续方案;	69.5%
C: 弃权	8.5%
三阴性可手术乳腺癌患者, 在标准方案2~4个疗程后评估为SD, 并且肿块并未增大, 仍为可手术乳腺癌, 后续应:	
A: 更改全身治疗方案继续新辅助治疗;	34.5%
B: 按既定计划序贯后续方案;	9.1%
C: 手术;	49.1%
D: 弃权	7.3%
HER2阳性可手术乳腺癌患者, 在标准方案新辅助治疗2~4个疗程 (化疗同时加用靶向药物) 后评估为PD, 仍为可手术乳腺癌, 后续应:	
A: 更改全身治疗方案继续新辅助治疗;	21.0%
B: 手术;	66.1%
C: 弃权	12.9%
三阴性可手术乳腺癌患者, 在标准方案新辅助化疗2~4个疗程后评估为PD, 仍为可手术乳腺癌, 后续应:	
A: 更改全身治疗方案继续新辅助治疗;	32.8%
B: 手术;	57.4%
C: 弃权	9.8%
Luminal型可手术乳腺癌患者, 在标准方案新辅助化疗2~4个疗程后评估为PD, 仍为可手术乳腺癌, 后续应:	
A: 更改全身治疗方案继续新辅助治疗;	3.8%
B: 手术;	94.3%
C: 弃权	1.9%
三阴性乳腺癌患者, 在采用了标准方案 [AC (F) 序贯T] 6~8个疗程, 手术后病理学评估未达到pCR, 辅助阶段应加用卡培他滨6~8个疗程:	
A: 是;	95.2%
B: 否;	1.6%
C: 弃权	3.2%
Luminal型乳腺癌患者, 在采用了标准方案 [AC (F) 序贯T] 6~8个疗程, 手术后病理学评估未达到pCR, 辅助阶段应加用卡培他滨6~8个疗程:	
A: 是;	8.2%
B: 否;	80.3%
C: 弃权	11.5%
HER2阳性患者在采用了标准新辅助治疗方案6~8个疗程 (包括EC-TH、TCbH等方案) 后, 手术后经病理学评估未达到pCR的患者, 相关临床试验提出辅助阶段强化治疗优选T-DM1 (14个疗程)。在中国当前T-DM1不可及情况下, 可推荐曲妥珠单抗 (至1年)+卡培他滨 (6~8个疗程):	
A: 是;	39.3%
B: 否;	50.8%
C: 弃权	9.8%
在药物可及的前提下, HER2阳性患者在采用了足疗程新辅助治疗 (H+P+化疗) 后, 手术病理学评估为pCR (或接近pCR), 辅助治疗应采用:	
A: H+P;	38.6%
B: H;	56.8%
C: 停用靶向药物治疗;	2.3%
D: 弃权	2.3%