

# 新辅助治疗对保乳手术的影响

张慧明 综述 王 翔 审校

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院腹部外科,北京 100021)  
中图分类号:R737.9 文献标识:A 文章编号:1009-6604(2011)03-0268-04

最初只有炎性乳腺癌和不可手术的乳腺癌病例才考虑首先进行化学治疗或内分泌治疗,目的是希望能够降低乳腺癌分期而争取进行手术治疗的机会。现在越来越多的新辅助治疗在可手术乳腺癌患者中得到应用,目的是减小肿瘤体积,避免切除乳房,增加保乳治疗的机会。新辅助治疗后保乳率的增加,减小了患者的手术创伤,提高了乳腺癌患者的生活质量。本文就新辅助治疗对保乳手术的影响做一综述。

## 1 新辅助治疗对保乳率影响的研究

目前,开展的最大规模的新辅助化疗随机研究为 NSABP B-18 试验。NSABP B-18 试验开始于 1988 年 10 月,终止于 1993 年 4 月,共有 1523 例入

组,763 例随机入 AC 方案的辅助化疗组,760 例随机入 AC 方案的新辅助化疗组,总体上有 12% 化疗前不适合保乳手术的患者新辅助化疗后接受了保乳手术,新辅助化疗组保乳手术率为 67% 明显高于辅助化疗组 60% ( $P=0.001$ )<sup>[1,2]</sup>;在肿瘤直径 > 5 cm 的患者中,因新辅助化疗增加的保乳手术更加明显。9 年和 16 年随访结果显示,新辅助化疗组和辅助化疗组相比总体无病生存率和总生存率无明显区别,化疗后接受保乳手术的病例同侧乳腺内肿瘤复发 (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) 轻度升高,但没有统计学意义<sup>[3,4]</sup>。其他随机试验也没有显示新辅助化疗后总生存时间和无病生存时间明显改善,只增加了保乳手术率。部分随机研究中新辅助化疗患者的保乳手术率情况见表 1。

表 1 部分随机研究中新辅助化疗患者的保乳手术率情况

试验或研究者	报道时间	例数	新辅助化疗方案	新辅助化疗组保乳率	辅助化疗组保乳率
Mauriac 等 <sup>[5]</sup>	1991	272	EVM 3 周期 + MTV 3 周期	63.1%	0*
Scholl 等 <sup>[6]</sup>	1994	414	CAF 4 周期	82%	77%
NSABP B-18	1997	1523	AC 4 周期	67%	60%
Danforth 等 <sup>[7]</sup>	2003	53	FLAC 5 周期	42% **	41%
Gianni 等 <sup>[8]</sup>	2005	1355	AT 4 周期 + CMF4 周期	65%	34%
EORTC 10902 试验 <sup>[9]</sup>	2009	698	CEF 4 周期	35%	22%

\* 此研究选择的病例为原发肿瘤直径 > 3 cm 的乳腺癌; \*\* 由于此研究样本量较小,新辅助化疗后未见明显的保乳率增加

传统的新辅助治疗指的是新辅助化疗,然而并不是所有的乳腺癌患者新辅助化疗后都能够获得临床缓解,Colleoni 等<sup>[10]</sup>对 117 例局部晚期乳腺癌新辅助化疗的治疗缓解情况进行研究,结果显示,ER/PR 阳性的患者比 ER/PR 阴性的患者治疗总缓解率和病理完全缓解率低 (57% vs. 82%,  $P=0.03$  和 7% vs. 23%,  $P=0.04$ )。这一研究团队的后续研究结果显示,乳腺癌新辅助化疗的高病理完全缓解率与激素受体阴性表达相关 ( $P<0.0001$ ),因此,ER/PR 阳性的乳腺癌患者新辅助化疗敏感性较差<sup>[11]</sup>,而 ER/PR 阳性的乳腺癌整体上对内分泌治疗敏感,随着内分泌药物的开发与改进,手术前应用内

分泌治疗也不再局限于不适合接受手术或化疗的老年绝经后局部晚期乳腺癌患者,成为手术前减小肿瘤体积争取保留乳房的一种治疗手段。Eiermann 等<sup>[12]</sup>对 337 例接受新辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者进行研究,这些患者均为 ER 阳性和 (或) PR 阳性,随机分为来曲唑治疗组或三苯氧胺治疗组,内分泌治疗时间均为 4 个月,获得的临床缓解率和保乳率分别为 55%、36% ( $P<0.001$ ) 和 45%、35% ( $P=0.022$ )。Ellis 等<sup>[13]</sup>对 324 例不适合保乳手术的 ER 阳性和 (或) PR 阳性乳腺癌进行 4 个月的来曲唑或三苯氧胺治疗,比较新辅助内分泌治疗疗效。来曲唑组和三苯氧胺组的临床总缓解率分别

为 60% 和 41% ( $P = 0.004$ ), 来曲唑新辅助内分泌治疗组中, ErbB-1 和 (或) ErbB-2 和 ER 阳性患者的临床总缓解率为 88%, 2 组的保乳手术率分别为 48% 和 36% ( $P = 0.036$ )。Smith 等<sup>[14]</sup> 对阿那曲唑、三苯氧胺及两者联合的 3 个月的新辅助内分泌治疗疗效进行比较, 共有 330 例绝经后 ER 阳性乳腺癌入组, 获得的临床缓解率分别为 37%、36% 和 39%, 阿那曲唑组和三苯氧胺组的保乳手术率分别为 46% 和 22% ( $P = 0.03$ ), 在 HER-2 阳性的乳腺癌中, 阿那曲唑组的临床缓解率明显高于三苯氧胺组 (58% vs. 22%,  $P = 0.18$ )。另一项大宗多中心随机双盲研究 PROACT 试验 (Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen, PROACT) 对肿瘤较大的可手术 ( $T_{2-3}$ ,  $N_{0-2}$ ,  $M_0$ ) 和潜在可手术 ( $T_{4b}$ ,  $N_{0-2}$ ,  $M_0$ ) 的绝经后乳腺癌进行 3 个月新辅助阿那曲唑治疗 ( $n = 228$ ) 和三苯氧胺治疗 ( $n =$

223)<sup>[15]</sup>, 2 组治疗后超声检查的临床缓解率没有明显区别 (39.5% vs. 35.4%,  $P = 0.29$ ), 2 组获得的实际保乳手术率分别为 38.1% 和 29.9% ( $P = 0.11$ )。上述研究表明新辅助内分泌治疗可以使部分激素受体阳性的乳腺癌患者肿瘤体积缩小而获得保乳手术机会, 与三苯氧胺相比, 来曲唑新辅助内分泌治疗的临床缓解率高, 保乳手术率增加明显, 阿那曲唑在临床缓解率和改变术式方面没有明显优势。依西美坦新辅助治疗方面的研究较少, 研究样本也较小, 对于其新辅助治疗的效果有待于进一步评价。来曲唑、阿那曲唑和依西美坦新辅助内分泌治疗效果的比较研究还没有结论, 根据目前的研究, 来曲唑在第三代芳香化酶抑制剂中新辅助内分泌治疗效果最好。芳香化酶抑制剂和三苯氧胺新辅助内分泌治疗的缓解率及保乳情况比较见表 2。

表 2 芳香化酶抑制剂和三苯氧胺新辅助内分泌治疗效果比较

试验或研究者	报道时间	例数	AIs 药物	临床缓解率 (%)		保乳率 (%)	
				AIs	TAM	AIs	TAM
Eiermann 等 (P024) <sup>[12]</sup>	2001	337	来曲唑	55	36	45	35
Ellis 等 <sup>[13]</sup>	2001	324	来曲唑	60	41	48	36
Smith 等 (IMPACT) <sup>[14]</sup>	2005	330	阿那曲唑	37 *	36	44 *	31
PROACT <sup>[15]</sup>	2006	451	阿那曲唑	39.5 *	35.4	38.1 *	29.9
Mlineritsch 等 <sup>[16]</sup>	2008	80	依西美坦	34	—	76	—
Barnadas 等 <sup>[17]</sup>	2009	55	依西美坦	61.1	—	55.8	—

AIs: 芳香化酶抑制剂; TAM: 三苯氧胺; IMPACT: 阿那曲唑, 三苯氧胺和两者联合的新辅助内分泌治疗试验; PROACT: 术前瑞宁德与三苯氧胺治疗比较研究; \*  $P > 0.05$

Semiglazov 等<sup>[18]</sup> 对新辅助化疗和新辅助内分泌治疗的效果进行了比较, 在一项对 121 例激素受体阳性乳腺癌的研究中, 研究者随机分为 4 周期阿霉素 + 紫杉醇方案的新辅助化疗组和 3 个月的阿那曲唑或依西美坦新辅助内分泌治疗组, 2 组整体的临床缓解率为 64%, 出现临床缓解的中位时间分别为 51 d 和 57 d ( $P > 0.05$ ), 病理完全缓解率分别为 6% 和 3% ( $P > 0.05$ ), 疾病进展率均为 9% ( $P > 0.05$ ), 新辅助内分泌治疗组保乳率轻度升高 (33% vs. 24%,  $P = 0.058$ ), 79% 的新辅助化疗组患者出现了脱发, 33% 出现了 3~4 度的粒细胞减少, 30% 出现了 2 度神经损害; 而新辅助内分泌治疗组患者药物耐受性良好, 未出现上述毒性反应, 在用药安全性方面新辅助内分泌治疗组比化疗组强。因此, 对于绝经后激素受体阳性的局部晚期乳腺癌, 尤其是年迈、体弱不能耐受化疗的患者, 新辅助内分泌治疗可以达到新辅助化疗的治疗效果, 是这部分患者争取肿瘤扩大切除术最好的新辅助治疗选择。

2 新辅助治疗后保乳手术时机与指征

对于新辅助化疗后可以进行保乳治疗的指征目前尚没有公认的标准, 一般认为新辅助化疗后能够进行保乳治疗的指征应当与直接能够进行保乳治疗的指征相同, 即保证完整切除肿瘤和获得良好美容效果的同时, 患者能够完成保乳治疗过程。对于准备新辅助化疗后接受保乳手术治疗的, 进行每周新辅助化疗之前均要进行原发肿瘤大小的测量, 每次测量要对肿瘤 2 条垂直的最大径记录, 以确定肿瘤的大小; 至少进行 2 个周期的新辅助化疗后再对肿瘤的治疗反应性进行评估。新辅助化疗 2~8 个周期后, 如果局部情况符合保乳指征, 可以考虑进行保乳手术。化疗后保乳手术的禁忌证为弥漫的乳腺内微小钙化灶, 多灶肿瘤残留, 患者有放疗禁忌证等。

Chen 等<sup>[19]</sup> 单因素分析结果显示, 与 IBTR 和区域复发 (locoregional recurrence, LRR) 相关的 4 因素评分 (临床  $N_2$  或  $N_3$ , 病理肿瘤残留  $> 2$  cm, 残留肿瘤为多灶和标本中有脉管瘤栓的评分) 提示预后好

的情况评为 0 分,提示预后差的情况评为 1 分),评分之和确定为 M. D. Anderson 预后系数(M. D. Anderson Prognostic Index, MDAPI),根据 MDAPI 确定 IBTR 和 LRR 的低风险组(MDAPI 0 分或 1 分),中风险组(MDAPI 2 分)和高风险组(MDAPI 3 分或 4 分)。340 例接受新辅助化疗后保乳治疗中,有 12 例为高风险组患者,其 5 年无 IBTR 生存率和 5 年无 LRR 生存率均显著低于其他 2 组,建议 MDAPI 确定高复发风险的患者不适宜新辅助化疗后接受保乳手术治疗。同一研究团队的另一项研究中<sup>[20]</sup>,815 例接受新辅助化疗的乳腺癌根据 MDAPI 分组,高危组接受乳腺切除术的患者比接受保乳手术的患者 LRR 率明显降低(19% vs. 61%,  $P=0.009$ ),建议根据 MDAPI 判断患者新辅助化疗后是否适宜接受保乳手术。

新辅助化疗对不同的乳腺癌类型效果不同,其化疗后保乳手术的可行性也受到影响。炎性乳腺癌无论化疗敏感性如何,均应进行乳房切除术。对于浸润性小叶癌,由于切缘不净,有半数化疗后接受保乳手术的浸润性小叶癌患者需要再次手术切除乳房<sup>[21]</sup>,因此,对于浸润性小叶癌患者,新辅助化疗后计划进行保乳手术应当慎重。

对于新辅助内分泌治疗持续多长时间后安排保乳手术最合适,目前也没有共识,普遍认为采用新辅助内分泌治疗时,每月进行查体、超声和钼靶检查评估肿瘤退缩情况,通常新辅助内分泌治疗 3~4 个月后符合保乳指征时可以根据实际情况安排保乳手术。对于新辅助内分泌治疗 4 个月后,有效病例是否应当延长用药时间,目前没有大样本的研究对此报道。德国的一个研究团队将 33 例绝经后局部晚期乳腺癌分为来曲唑 2.5 mg/d 治疗 4 个月组和 8 个月组,比较不同新辅助内分泌治疗用药时间的疗效,其中 32 例实际接受了来曲唑的治疗,14 例用药 4 个月,15 例用药超过 4 个月,在意向治疗分析的前提下,4 个月治疗组临床缓解率为 62.5%,超过 4 个月的治疗组临床缓解率为 70.0%,研究者认为来曲唑新辅助治疗 4 个月可以使半数以上原来不适合保乳手术的病例具有保乳指征,延长用药时间(最长延长至 8 个月)可以使部分病例肿瘤进一步退缩,但最适的新辅助内分泌治疗用药时间仍不能明确<sup>[22]</sup>。新辅助内分泌治疗的最佳时限仍需要进一步的大样本试验研究论证。

### 3 保乳手术前残余病灶的定位

对乳腺癌新辅助治疗后残余肿瘤的大小进行评估及定位,对手术方案的制定有重要作用,尤其是进行保乳手术时,残余病灶的良好定位有助于控制切

除范围,保证切缘和术后的美容效果。通过查体、超声、钼靶检查获得的残余肿瘤信息与标本病理结果的一致性较差。乳腺 MRI 是目前评价乳腺癌对新辅助化疗反应的最好方法,通过抑脂技术,乳腺 MRI 检查能够清晰地显示残余病灶的位置、形态、边界和内部结构<sup>[23]</sup>。乳腺 MRI 对新辅助化疗后残余肿瘤探查的准确性为 76%,阳性预测值和阴性预测值分别为 90% 和 44%<sup>[24]</sup>。新辅助治疗后部分病例肿瘤退缩,可能出现临床触诊不清的情况,可以采用影像引导金属针定位、化疗前体表纹身等方法进行定位。

### 4 新辅助化疗对保乳手术中切缘的影响

由于新辅助化疗过程中,肿瘤可以表现为完全消失、向心性退缩或残留微小病灶布满初始瘤床的“筛状退缩”,分散的残留病灶导致保乳手术中容易出现微小瘤灶残留和切缘阳性。因此,对于新辅助化疗后的保乳手术切缘病理检查应当更加细致,切片应当更薄,以避免假阴性的出现。

### 5 新辅助治疗对保乳手术乳腺组织切除量的影响

Boughey 等<sup>[25]</sup>的研究显示,肿瘤直径  $>2$  cm 的患者新辅助化疗组和辅助化疗组接受保乳手术时乳腺组织切除量分别为  $113\text{ cm}^3$  和  $213\text{ cm}^3$  ( $P=0.0043$ ),而肿瘤直径  $\leq 2$  cm 的患者中,2 组的组织切除量分别为  $111\text{ cm}^3$  和  $98\text{ cm}^3$  ( $P=0.51$ ),认为新辅助化疗能够明显减少肿瘤直径  $>2$  cm 患者保乳手术的乳腺组织切除量,使这部分患者获得良好的美容效果。因此,从新辅助化疗后接受保乳手术治疗的角度考虑, $T_2$  和  $T_3$  期乳腺癌患者比  $T_1$  期乳腺癌患者获益大。对于乳房较小的患者而言,肿瘤与乳房的体积比较大,肿瘤大小对能否接受保乳手术影响较大,通过新辅助治疗减小肿瘤体积而减少保乳术中乳腺组织的切除量,对获得良好美容效果意义重大,因此,如果希望接受保乳手术,即使肿瘤较小,也常常需要进行新辅助治疗进一步缩小肿瘤体积。

### 6 新辅助治疗的可能研究方向

研究已经证实新辅助化疗不能改善患者的无病生存时间和总生存时间,新辅助化疗的应用主要是降低肿瘤分期获得手术机会或争取保乳手术。对于较大肿瘤新辅助化疗的意义很明确,但对于肿瘤体积较小本身即适合保乳手术的患者,新辅助化疗有怎样的作用仍需要进一步探讨。通过对肿瘤的分子生物学特性进行研究,新辅助治疗前准确判断治疗的敏感性也是未来的研究方向。新辅助内分泌治疗的最佳用药时限还需要大样本前瞻性对照试验来论

证;新辅助内分泌治疗的药物选择也需要进一步的研究与论证。

## 参考文献

- 1 Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer; findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, 1997, 15(7):2483-2493.
- 2 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2672-2685.
- 3 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, (30):96-102.
- 4 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 Clin Oncol*, 2008, 26(5):778-785.
- 5 Mauriac L, Durand M, Avril A, et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol*, 1991, 2(5):347-354.
- 6 Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial; S6. *Eur J Cancer*, 1994, 30(5):645-652.
- 7 Danforth DN Jr, Cowan K, Altemus R, et al. Preoperative FLAC/granulocyte-colony-stimulating factor chemotherapy for stage II breast cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(6):635-644.
- 8 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. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1):8715-8721.
- 9 van Nes JG, Putter H, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(1):101-113.
- 10 Colleoni M, Minichella I, Mazzarol G, et al. Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol*, 2000, 11(8):1057-1059.
- 11 Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(19):6622-6628.
- 12 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*, 2001, 12(11):1527-1532.
- 13 Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer;

evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18):3808-3816.

- 14 Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5108-5116.
- 15 Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*, 2006, 106(10):2095-2103.
- 16 Mlineritsch B, Tausch C, Singer C, et al. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17). *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(1):203-213.
- 17 Barnadas A, Gil M, González S, et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. *Br J Cancer*, 2009, 100(3):442-449.
- 18 Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*, 2007, 110(2):244-254.
- 19 Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2005, 103(4):689-695.
- 20 Huang EH, Strom EA, Perkins GH, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(2):352-357.
- 21 Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9):2411-2418.
- 22 Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase II b/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer*, 2008, 8:62.
- 23 Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98(2):289-293.
- 24 Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 2010, 251(4):701-707.
- 25 Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, et al. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg*, 2006, 244(3):464-470.

(收稿日期:2010-08-04)

(修回日期:2010-09-15)

(责任编辑:李贺琼)