



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001

Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(11):1309-1321.

· 指南与共识 ·

乳腺癌新辅助化疗的现状与进展

——南方乳腺癌论坛主要议题与共识

蔡耿喜^{1,2}, 蔡子杰¹, 陈前军³, 林颖⁴, 王树森⁵, 王先明⁶, 张安秦⁷, 刘强¹

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院 乳腺肿瘤中心, 广东 广州 510235; 2. 广东省佛山市第一人民医院 乳腺外科一科, 广东 佛山 528000; 3. 广东省中医院 乳腺科, 广东 广州 510006; 4. 中山大学附属第一医院 乳腺科, 广东 广州 510080; 5. 中山大学附属肿瘤医院 内科, 广东 广州 510060; 6. 广东省深圳市第二人民医院 甲状腺乳腺外科, 广东 深圳 518035; 7. 广东省妇幼保健院 乳腺病防治中心, 广东 广州 510010)

摘要

2018 南方乳腺癌论坛于 2018 年 12 月 21—12 月 22 日在广州召开, 大会针对目前乳腺癌新辅助化疗存在的诸多争议进行了广泛的交流与讨论, 并达成了初步的共识。相信此次会议将对今后的相关临床工作提供帮助。

关键词

乳腺肿瘤; 化学疗法, 辅助; 会议; 总结性报告

中图分类号: R737.9

Current status and development of chemotherapy of breast cancer: the main topics and agreements of China South Breast Cancer Symposium

CAI Gengxi^{1,2}, CAI Zijie¹, CHEN Qianjun³, LIN Ying⁴, WANG Shusen⁵, WANG Xianming⁶, ZHANG Anqin⁷, LIU Qiang¹

(1. Center for Breast Tumors, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510235, China; 2. The First Department of Breast Surgery, Foshan, Guangdong 528000, China; 3. Department of Breast Disease, Guangdong Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Guangzhou 510006, China; 4. Department of Breast Disease, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 5. Department of Internal Medicine, Cancer Center, Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 6. Department of Thyroid and Breast Surgery, the Second Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518035, China; 7. Breast Disease Prevention Center, Guangdong Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou 510010, China)

Abstract

The 2018 China South Breast Cancer Symposium was held in Guangzhou from 21 to 22 December 2018. In this symposium, numerous issues regarding the neoadjuvant chemotherapy of breast cancer were extensively communicated and discussed, and some preliminary agreements were reached. It is believed that this symposium will provide help for the relevant clinical works in the future.

Key words

Breast Neoplasms; Chemotherapy, Adjuvant; Congresses; Consensus Development Conference

CLC number: R737.9

收稿日期: 2019-07-18; 修订日期: 2019-09-28。

通信作者: 刘强, Email: victorlq@hotmail.com; 陈前军, Email: cqj55@163.com; 林颖, Email: linying3@mail.sysu.edu.cn; 王树森, Email: wangshs@sysucc.org.cn; 王先明, Email: wxm60@aliyun.com; 张安秦, Email: 30542933@qq.com

近年来,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)日益成为早期乳腺癌治疗的主要选择之一,然而围绕新辅助化疗的临床选择仍有不少争议或疑惑。2018年12月21—12月22日,“广东省抗癌协会乳腺癌专业委员会年会暨圣安东尼奥乳腺癌大会精辟-南方乳腺癌论坛”在广州召开。大会针对目前乳腺癌新辅助化疗存在的诸多争议组织了国内多位著名专家进行了精彩而激烈的讨论。尽管新辅助治疗仍然存在诸多疑点,但经过热烈讨论,与会的各位专家针对相关议题达成了初步的共识,会议记录总结如下,以更好地指导广大乳腺科医生对于新辅助治疗的临床实践。

1 新辅助化疗的作用、适应证及演变趋势

乳腺癌的全身治疗日益受到重视,新辅助化疗的研究亦日渐深入。一般认为,新辅助化疗具有缩小肿瘤大小、降低临床分期、了解肿瘤对化疗药物的敏感度、遏制肿瘤细胞的增殖的作用。新辅助化疗的出现拓展了乳腺癌手术的适应证,改变了乳腺癌临床诊疗模式。与此同时,新辅助化疗的适应证亦在不断演变。

1.1 新辅助化疗的作用

1990年,由Bonadonna等^[1]进行了乳腺癌新辅助化疗的临床试验,研究入组肿瘤直径>3 cm的165例可手术乳腺癌患者,将其随机分为5组,分别给予CMF×3(环磷酰胺600 mg/m²、甲氨蝶呤40 mg/m²、5-氟尿嘧啶600 mg/m²)、CMF×4、FAC×3(5-氟尿嘧啶600 mg/m²、阿霉素60 mg/m²、环磷酰胺60 mg/m²)、FAC×4、FEC×3(5-氟尿嘧啶600 mg/m²、表柔比星60 mg/m²、环磷酰胺600 mg/m²)方案的新辅助化疗,结果有97.5%的患者化疗后肿瘤缩小,其中81%的肿瘤直径<3 cm,可接受保乳治疗。Gianni等^[2]对手术前后化疗及药物选择方面进行了系列研究,入组1 355例可手术乳腺癌患者,将其随机分为3组:A组,术前化疗方案为CMF序贯A(阿霉素75 mg/m²);B组,术前化疗方案为CMF序贯AC(阿霉素60 mg/m²、紫杉醇200 mg/m²);C组,术后给予CMF序贯AC方案化疗。结果显示(随访76个月):B组无复发生存率(disease-free survival, DFS)明显高于A组,B组与C组的DFS无统计学差异,A组和B组保乳率明显高于C组($P<0.001$)。以上结果提示:新辅

助化疗能降低乳腺癌的分期,为乳腺癌的手术治疗尤其是保乳手术创造了更多的机会。

新辅助化疗的一大特点在于,由于靶病灶的存在,可通过观察化疗后肿瘤和/或腋窝淋巴结的变化(大小、病理学改变等)来判断相应化疗方案是否有效。对于那些对化疗药物不敏感的患者,医生能及时调整有效化疗方案,从而避免延误治疗及术后化疗的盲目用药,术前新辅助化疗的疗效评价可为临床选择化疗方案提供可靠的依据。

新辅助化疗为乳腺癌患者提供了尽早的系统性治疗。术前患者血管完整,化疗药物可到达肿瘤内部,从而避免了患者由于术后肿瘤血管床的改变而降低肿瘤组织中药物浓度,因此术前的新辅助化疗可以提高化疗的效果;术前化疗药物的积累,可抑制手术中肿瘤细胞转移及术后微转移灶肿瘤细胞的快速生长,使得潜在微小病灶得到有效控制^[3]。

1.2 新辅助化疗的适应证

据美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(NSABP)^[4]、意大利Milan^[5]及法国^[6]等许多随机试验报道,新辅助化疗的适应证为:(1)局部晚期乳腺癌(IIB、IIIA、IIIB、IIIC期)和炎性乳腺癌;(2)可手术乳腺癌,患者有保乳意愿但不适合保乳手术者。

历年NCCN指南指出,新辅助化疗的适应证为:IIA期(T2N0M0)、IIB期(T2N1M0、T3N0M0)、IIIA期(T3N1M0)患者,和除了肿瘤大小之外皆符合保乳手术标准的患者。

中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)^[7]指出,新辅助化疗的适应证为临床II、III期的乳腺癌:临床分期为IIIA(不含T3N1M0)、IIIB、IIIC期的患者;临床分期为IIA、IIB、IIIA(仅T3N1M0)期,希望缩小肿块、降期保乳的患者,也可考虑新辅助治疗。对不可手术的隐匿性乳腺癌行新辅助治疗是可行的。其中隐匿性乳腺癌定义为腋窝淋巴结转移为首发症状,而乳房未能检出原发灶的乳腺癌,在排除其他部位原发肿瘤后,尽管临床体检和现有的影像学检查均不能发现乳房肿块,甚至术后病理也未查及乳腺内的原发病灶,但还是可以诊断为这是一类特殊类型的乳腺癌。

2018年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南(CSCO-BC指南)^[8]指出,满足以下条件之一者可选

择术前新辅助药物治疗:(1)肿块较大(>5 cm);(2)腋窝淋巴结转移;(3)HER-2阳性;(4)三阴性;(5)有保乳意愿,但肿瘤大小与乳房体积比例大难以保乳者。

综上所述,每个指南关于新辅助化疗的适应证都有所差别。而目前的国际共识认为所有需要进行辅助化疗的乳腺癌都可以给予新辅助化疗。2019年St.Gallen专家投票,对于可以保乳的II~III期三阴性和HER-2阳性乳腺癌,98%的专家推荐优选新辅助化疗。新辅助化疗的目的可以归纳为两方面:(1)以手术为目的:让不可手术乳腺癌可以手术、不可保乳乳腺癌可以保乳、不可保腋窝乳腺癌可以保腋窝;(2)以疗效为目的:治疗效果的早期评估、根据病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)制定预后较差患者的后续强化方案、连续的组织活检以进行分子分型和生物学监测、加快新药的研发。因此,新辅助治疗的适应证不再仅仅依据临床分期,而应结合肿瘤分子分型、临床分期及患者意愿来个体化确定。

1.3 新辅助化疗的演变趋势

前文可以看出,新辅助化疗适应证在逐渐演变,从单纯的临床分期评估到结合免疫组化检测,将HER-2阳性及三阴性两种分子亚型纳入新辅助化疗适应证中。国内外研究的数据显示,这两个亚型的乳腺癌新辅助化疗可获得较高的pCR率,可高达40%~60%。TRAIN-2研究中,如果使用双靶治疗,其pCR率甚至可达到89%。CTNeoBCMeta分析^[9]显示,侵袭性较高的肿瘤亚型(三阴性和HER-2阳性乳腺癌)患者有更高的pCR率,且其pCR可很好的预测预后;侵袭性较低的luminal A、luminal B(HER-2阴性)乳腺癌,pCR率相对较低,对远期预后价值不大,该类患者的总体预后可能更多获益于术后的辅助内分泌治疗。乳腺癌患者新辅助化疗后残留肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)与预后亦呈现一定的相关性,其不同分子分型乳腺癌患者中的预后意义亦有差异。所以更希望在新辅助化疗阶段就能够对这些高危的乳腺癌进行预后的判断。

同时新辅助化疗疗效还能指导后续强化。目前对于新辅助化疗后没有获得pCR的这部分相对耐药患者,可以进行后续强化治疗。CREATE-X研究^[10]是一项基于早期乳腺癌患者新辅助治疗疗效,来选择是否给予术后卡培他滨辅助强化治疗

的临床研究。研究结果显示:卡培他滨辅助强化治疗可改善HER-2阴性、经新辅助化疗后未达到pCR患者的DFS和总生存(overall survival, OS)(5年DFS绝对获益6.4%,5年OS绝对获益4.8%),其中三阴性乳腺癌亚组获益更为明显(5年DFS绝对获益13.7%,5年OS绝对获益8.5%)。另一项KATHERINE研究^[11]结果显示:HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗后未达到pCR的患者,T-DM1辅助治疗的效果优于曲妥珠单抗,3年无侵袭性疾病生存(invasive disease free survival, IDFS)绝对获益11.3%。上述两个试验都显示了新辅助化疗的作用已不仅仅局限于使不可手术为可手术、不可保乳为可保乳的层面,而是能对患者预后进行更为精准的评估,对于未达到pCR的患者后续再给予强化治疗,可以改善其生存。

综上所述,新辅助化疗的目的不再局限于手术层面的应用,更多的是需要纳入分子分型指标的综合考虑,为病人制定量体裁衣的治疗方案,并通过新辅助化疗疗效进行更为精准的预后分析,从而进一步指导不同风险患者是否需要后续强化治疗。新辅助化疗既是一种治疗手段,也是预后指标。

2 新辅助化疗方案的选择

2.1 新辅助化疗方案设计的基本原则与要求

关于新辅助化疗方案的设计,2012年德国Biedenkopf发布的《国际乳腺癌新辅助化疗专家共识》^[12]指出,新辅助化疗方案的设计原则上应基于辅助方案。直至2018年,NCCN指南^[13]仍是将新辅助化疗方案和辅助化疗方案合并,支持Biedenkopf专家共识观点。那么,为什么新辅助化疗方案设计原则上应基于辅助方案?

新辅助化疗本质上也是系统治疗,而系统治疗最重要的目的是改善患者生存。Biedenkopf专家共识指出,新辅助化疗首先要改善DFS和OS,其次才是服务于手术,缩小手术范围和创伤。总所周知,辅助化疗方案研究的主要研究终点是生存指标(DFS或OS),而新辅助化疗方案的研究几乎都是以治疗反应率(如pCR)或保乳率作为主要研究终点。显然,只有辅助化疗方案才有充分证据证明其改善患者生存。因此,在临床实践中,新辅助化疗方案设计应基于“辅助方案”设计。

2.2 “非辅助化疗方案”的适用人群及条件

“非辅助化疗方案”是否可以用于新辅助化疗方案设计？临床实践中应根据新辅助化疗的目的有条件决定。NCCN指南指出，新辅助化疗的目的主要是服务于手术，其新辅助化疗的指征是：(1) 不可手术乳腺癌降期手术；(2) 肿瘤较大但有保乳需求的乳腺癌降期保乳；(3) 希望通过新辅助化疗可以使淋巴结阳性降期为淋巴结阴性，使不可进行前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）的乳腺癌降期进行SLNB。总的来说，NCCN指南希望通过新辅助化疗解决3个问题：降期手术、降期保乳、降期前哨淋巴结活检。而2017年St.Gallen共识^[14]、2018年CSCO-BC指南^[8]，均将II期（包括T>1N0M0）HER-2阳性或三阴性乳腺癌纳入新辅助化疗指征。这部分患者中包括了可手术、可保乳、可SLNB的患者，即并不需要新辅助化疗来服务于手术的人群。这一变化提示新辅助化疗又增加了另一个新的定位：以信息判断为导向的新辅助化疗指征的确立。

首先，对于信息判断为导向的新辅助化疗人群，务必要基于辅助方案设计。这类人群进行新辅助化疗的目的是判断标准治疗（辅助化疗）的敏感性信息，如果使用非标准的辅助化疗方案，所得到的敏感性信息（如pCR）价值不明。对于不需要新辅助化疗帮助手术的乳腺癌患者，如果不是基于辅助方案设计，那么会得出一个有问题的结论：“手术时点”改变系统治疗方案。其次，以手术需求为导向的新辅助化疗人群，因其目的主要是服务手术，因此可以有条件地接受“非辅助方案”设计，其务必要完全满足以下条件：(1) 不能有损生存；(2) 与标准方案比，有更高的治疗反应率；(3) 毒副反应可以接受。

2.3 HER-2 阳性乳腺癌新辅助化疗的方案选择

HER-2阳性乳腺癌约占乳腺癌的15%~20%，新辅助化疗是其重要治疗方法之一。关于HER-2阳性乳腺癌新辅助化疗的方案设计，在发达国家，以曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶化疗方案是主要标准，尤其是高复发风险患者^[13-14]。但对于仍为发展中国家的中国，以含曲妥珠单抗单靶治疗的化疗方案仍然是标准选择之一^[7-8]。

在临床实践中，含单靶的方案主要有两个设计，一个是NCCN指南优先推荐的AC-TH或TCH方案^[13]，另一个是2018年CSCO-BC指南推荐的

TH-AC方案^[8]。

但是，对于TH-AC方案是否适合临床一直存有争议。TH-AC方案虽然只是将辅助方案AC-TH方案的顺序调整了一下，但调整后，其变成了“非辅助”化疗方案。目前没有任何大型辅助临床研究证实TH-AC方案的有效性或优效性。而AC-TH方案已有NSABP B31、N9831、BCIRG006等大型辅助临床研究证实其有效性。既然TH-AC方案是非辅助方案，则需要分析其是否符合上述3个条件。

第一，TH-AC方案有无可能有损生存？因为曲妥珠单抗与蒽环类药物不宜同时联合使用，因此，关键药物曲妥珠单抗的用法从标准的“连续”变成了“间断”使用。这样的“间断”使用没有证据证明其与标准的“连续”使用是否会影 响生存。第二，与AC-TH比，TH-AC方案的治疗反应率提高了吗？Z1041研究^[15]显示TH方案提前，总体治疗反应率并未提高。第三，与AC-TH比，TH-AC方案治疗毒性反应降低了吗？尽管没有证据，但引起心脏毒性的两个关键药物的累积剂量并未减少，所以根据常识判断，两者主要毒性反应（如心脏毒性）应该相近。

基于上述分析，不管是服务于信息判断的新辅助化疗人群，还是服务于手术的新辅助化疗人群，TH-AC方案均可能不是优选。

为什么TH要提前到AC前面呢？2018年CSCO-BC指南^[8]在备注中指出“考虑到先用曲妥珠单抗可能可以达到快速缩瘤、防止肿瘤进展的作用，因此推荐更早使用含有曲妥珠单抗的方案”。该指南中指出TH提前到AC前是为了“达到快速缩瘤、防止肿瘤进展的作用”，也就是说，TH提前，可以有更高更快的治疗反应率，降低前面给药过程中的“无反应率”。但是，间接证据显示TH在前面并不比AC在前面“无反应率”更低，甚至可能还高。NSABP B18^[16]、NSABP B27^[17]研究显示AC方案无反应率为12.5%~20%。值得注意的是，这些研究纳入了所有亚型的乳腺癌（包括HER-2阴性患者），而且其研究的时代里HER-2阳性乳腺癌并无靶向治疗药物。NSABP B15研究^[18]的亚组分析显示，HER-2阳性乳腺癌是蒽环的优势人群。因此，对于HER-2阳性乳腺癌，AC方案的“无反应率”应该远低于12.5%~20%。TH方案在前面，其“无反应率”是多少？NeoSphere

研究^[19]提示, TH在前的“无反应率”是20.2%。

上述的间接证据显示, TH在前面并不比AC在前面“无反应率”低, 甚至可能还要高。因此, 将TH提前似乎并不能达到获得更高更快的治疗反应率这个目的。

2.4 HER-2 阴性乳腺癌新辅助化疗的方案选择

新辅助化疗和辅助化疗都是乳腺癌综合治疗的重要组成部分, 二者实施的时机不同, 辅助化疗是在根治性手术后进行, 而新辅助化疗是在根治性手术前进行。辅助化疗的目的是通过清除体内可能存在的微转移灶来提高治愈率, 新辅助化疗的目的则是通过消灭或缩减乳腺原发灶或区域转移灶以及通过清除体内可能存在的微转移灶来提高治愈率, 当然通过新辅助化疗还可实现提高手术率、保乳率、保腋窝率等目标。相比于辅助化疗, 新辅助化疗有其特有的一些评价指标, 如pCR率、保乳率等。无论是辅助化疗还是新辅助化疗, 面对的都是存在治愈可能的患者, 因此提高治愈率是评价方案优劣的最高标准, 当然方案的优劣还需考虑方案的耐受性(如毒副作用、经济性等)。

辅助化疗的优化选择是以提高DFS或不损害DFS为前提的。在辅助化疗方案的发展历程中, 蒽环的加入提高了辅助化疗的疗效, 而紫杉的出现进一步改善了乳腺癌的辅助治疗效果。新辅助化疗方案没有辅助化疗方案那么长的探索历史, 也不如辅助化疗有那么多的关于方案比较的随机对照研究, 但NSABP B18^[16]、NSABP B27^[17]研究提示, 辅助化疗的方案在新辅助模式中应用具有相似的DFS及OS, 基于此NCCN等指南推荐新辅助化疗方案的选择应参考辅助化疗方案。

相比于辅助化疗, 新辅助化疗有其特殊的探索指标, 如pCR。新辅助化疗pCR率高的方案用于辅助治疗其DFS一定高吗? GeparQuinto^[20]、NSABP B40^[21]这两个研究显示, 贝伐珠单抗的加入提高了新辅助化疗的pCR率; 然而BETH^[22]、BETRICE^[23]这两个辅助治疗的研究显示, 辅助化疗中贝伐单抗的加入并不改善DFS。新辅助治疗的研究中pCR的提高并没有转化成生存的优势, 因此抗血管生成药物贝伐单抗未能获得乳腺癌新辅助或辅助治疗的适应证。

关于AT方案在乳腺癌新辅助化疗中的地位, von Minckwitz等的研究^[24]显示, AT方案与

AC-T在乳腺癌新辅助化疗中的pCR率分别是7.0%和14.3%, AT方案的pCR率显著低于AC-T方案($P=0.0011$)。Vriens等^[25]的研究显示, TAC方案与AC-T方案在乳腺癌新辅助化疗中的pCR率分别是16%和21%, 蒽环类序贯紫杉类的pCR率更高。在乳腺癌辅助化疗中, ECOG 2197研究^[26]显示 $AC \times 4=AT \times 4$, FNCLCC-PACS 04研究^[27]显示对于淋巴结阳性的早期乳腺癌 $FEC \times 6=ET \times 6$, NSABP B30研究^[28]显示AT较AC-T复发及死亡风险升高。因此目前国外的指南并不推荐AT方案在新辅助治疗或辅助治疗中应用。

GeparSixto-GBG66研究^[29]显示, 蒽环联合紫杉方案中增加卡铂显著提高三阴性患者的pCR率; CALGB 40603研究^[30]显示, 加入卡铂可显著提高三阴性患者新辅助化疗pCR率。但这些研究关于铂类的加入是否能改善生存未获得一致的结果, 因此三阴性新辅助化疗加入铂类仍无一致性共识。

基于CREATE-X研究^[10]的结果, HER-2阴性乳腺癌新辅助治疗未达pCR的患者, 后续强化化疗的治疗理念逐渐被认可, 也得到了越来越多指南的推荐。

3 新辅助化疗疗效评估与监测

尽管大部分乳腺癌患者可受益于新辅助治疗, 但是在新辅助治疗期间仍然有不到5%的患者出现病情进展, 甚至错失手术机会。因此, 在新辅助化疗中, 不仅要用对方案, 而且要在治疗期间密切监测化疗效果, 以及时调整治疗方案。

新辅助化疗疗效评估的基线数据应包括乳房及腋窝的体查、乳腺B超、钼靶, 最少2~3条的穿刺活检标本, 标本应行免疫组化进行分子分型, 如有条件, 最好有MRI基线资料。每次化疗开始前均应对乳腺进行体查, 影像检查的时间和频率有争议; 每两个疗程最好有B超检查, 最好有危机值报告机制, 一旦发现肿瘤增大能够及时干预; 化疗期间MRI检查可以在B超结果有疑问时进行; 术前最好进行MRI检查, 以助于精准评估疗效及是否适合保乳。

化疗前应放置标记物, 以免肿瘤pCR后无迹可寻。Edeiken等^[31]在66例接受新辅助化疗的乳腺癌患者放置组织标记物, 最终纳入49例完成新辅助化疗和肿瘤切除术的患者。其中, 47% (23/49) 的

患者经新辅助化疗后无法观察到原始病灶，乳腺组织标记物是定位原始病灶的唯一标识。该研究提示，对于新辅助化疗敏感的患者，放置乳腺组织标记物有助于精确定位原发病灶、新辅助化疗后保乳术的顺利进行。M.D.Anderson癌症中心回顾了1990—2005年的373例早期乳腺癌患者^[32]，其中145例患者在新辅助治疗前或治疗中在肿瘤组织放置金属标志物，228例未置入金属标志物，中位随访49个月，研究结果显示，新辅助治疗前或治疗中放置乳腺组织标记物者，保乳术后5年局部控制率显著升高（98.6% vs. 91.7%， $P=0.02$ ）。Espinosa-Bravo等^[33]比较了两种不同标记方式（皮肤标记组118例 vs. 乳腺组织标记物标记组31例）在能保证完全切除肿瘤的情况下的阴性组织切除量，研究结果显示，新辅助化疗后两组患者的疾病缓解率和肿瘤体积无统计学差异，但是皮肤标记组患者切除的肿瘤组织体积显著大于组织标记物组（ 268 cm^3 vs. 143 cm^3 ， $P<0.004$ ）。这提示在乳腺组织标记物定位下行保乳术，可显著减少阴性组织切除量。ACOSOG Z1071研究^[34]结果显示，对阳性淋巴结放置标记夹可降低新辅助化疗后前哨淋巴结的假阴性率，亚组分析显示，标记夹放置于前哨淋巴结且检出前哨淋巴结 >2 枚的对应假阴性率最低（6.8% vs. 13%）。这提示新辅助化疗前腋窝阳性淋巴结放置标记物可提高腋窝淋巴结手术的准确性。

4 新辅助化疗后的外科治疗选择

乳腺癌新辅助化疗后的外科治疗最大的益处在于：肿块太大、淋巴结转移的患者降期后手术范围可以缩小，从不可手术根治变成可以进行外科治疗甚至保乳手术；其次可保乳的患者，新辅助化疗后缩小病灶，保乳手术切除腺体更少，外观更对称，成功率更高^[35]；新辅助化疗后使得腋窝淋巴结降期，SLNB可能性更大^[36]。

4.1 新辅助化疗后的外科处理时机

新辅助化疗能够使不可手术乳腺癌患者的临床分期降低，其临床总有效率达到60%~85%，仅有不到5%的患者在治疗期间发生进展。不同的乳腺癌分子亚型新辅助化疗后反应率各不相同，luminal A型或luminal B型pCR率为7%，三阴性和HER-2阳性乳腺癌的pCR率可高达45%^[37]，为了新

辅助化疗后保乳手术能够准确定位病灶或者术后有利于病理医生判断原有病灶的退缩情况需要新辅助化疗前对肿瘤进行标记，瘤床放置金属标记夹是最可靠的方式^[38]。

新辅助化疗后全乳切除与初始治疗无差别，但是新辅助化疗中进展的患者，在手术时机掌握上需要个体化分析，否则均应在完成所有化疗后再行手术。Gepartrio研究^[39]在两个疗程TAC方案新辅助治疗后超声评估肿瘤病灶的变化，根据是否临床缓解（完全缓解或者部分缓解），分为缓解组、未缓解组；缓解组分两组，一组继续接受4疗程TAC化疗后手术，另外一组继续接受6疗程TAC化疗后手术；未缓解组分两组，一组继续接受4疗程TAC化疗后手术，另外一组改为继续接受4疗程NX化疗后手术。结果发现，两组中更改方案或者增加化疗次数均不改善pCR率和保乳率，但可以改善DFS。亚组分析显示，luminal型乳腺癌改变或延长治疗方案可以增加疗效、提高保乳机会，三阴性和HER-2阳性乳腺癌新辅助化疗疗效不佳更改方案则不能提高保乳机会。因此，如果luminal型新辅助化疗疗效不佳可以更改方案再决定手术时机和方式，三阴性和HER-2阳性乳腺癌接受蒽环类和紫杉类药物新辅助方案化疗疗效不明显，可以考虑即刻手术。但Gepartrio研究新辅助化疗方案并没有包含抗HER-2治疗药物，且目前临床更多使用EC-T序贯方案，因此Gepartrio研究的临床指导意义减弱不少。

4.2 新辅助化疗后的保乳手术

4.2.1 新辅助化疗后的保乳适应证 相比初始保乳的5%~22%的局部复发率、乳房全切的4%~14%的局部复发率，新辅助化疗后的局部复发率并没有明显的增加（6%~22.5%）（表1）。NSABP B17^[40]、NSABP B27^[17]研究发现，新辅助化疗不能提高初始计划保乳手术患者的实际保乳手术率。一项多中心前瞻性非对照研究显示，新辅助化疗提高保乳率的相关因素有：原发肿瘤直径 $\leq 4\text{ cm}$ 、非小叶癌、化疗后残瘤直径 $\leq 2\text{ cm}$ 等。2008年美国国立癌症研究院（NCI）新辅助治疗后保乳治疗适应证包括：ypT $<2\text{ cm}$ 、无血管淋巴管侵犯、单灶病变、组织学类型为浸润性导管癌、切缘阴性^[41]。

浸润性小叶癌通常呈多中心生长，与浸润性导管癌相比临床缓解率较低。浸润性小叶癌是新辅助化疗后不适合行保乳手术的独立预测因子。

表 1 新辅助化疗后保乳手术局部复发情况

Table 1 Local recurrence after neoadjuvant chemotherapy and breast-preserving surgery

临床研究	发表年份	病例数 (n)	中位随访 时间(月)	局部复发 率(%)
Mauriac, et al ^[6]	1999	272	124	22.5
NSABP B18 ^[16]	2001	1531	114	10.7
Chen, et al ^[42]	2004	340	60	6.6
Shen, et al ^[43]	2004	33	60	6
Asoglu, et al ^[44]	2005	28	60	14

M.D. Anderson 预后指数 (M.D. Anderson prognostic index, MDAPI)^[45] 纳入以下 4 项与新辅助化疗降期保乳同侧乳房复发风险升高相关的因素: 初始 cN2/cN3、新辅助化疗后乳腺残留病灶病理大小 (ypT) > 2 cm、残留肿瘤多灶模式、血管淋巴管侵犯。每一因子计 1 分, 0~1 分局部复发风险极低, 3~4 分局部复发风险高。如果初始评分 3~4 分更应该考虑行乳房切除术。

多中心以及多病灶既往是初始保乳的禁忌证, 但是由于肿瘤整形手术的出现, 可以切除 20% 以上的腺体达到阴性切缘, 同时利用体积易位技术和体积置换技术达到保乳术后双侧更好的对称性和患者的美容效果^[46]。多中心多病灶乳腺癌新辅助化疗后保乳也是安全的, 一项纳入德国 3 项新辅助化疗研究的联合分析^[47], 发现多中心病灶较单一病灶在 DFS、OS 都要差, 但是获得 pCR 或成功保乳的患者, 其局部复发率并不增加。

新辅助化疗后保乳的禁忌证为: 广泛的导管内癌成分、广泛的皮肤受累、临床诊断炎性乳腺癌、伴有真皮淋巴管受侵等。

4.2.2 新辅助化疗后的保乳手术的安全性

NSABP B18 研究^[16] 显示, 随访 9 年后, 新辅助化疗后接受保乳手术者复发率稍高于接受乳房切除术者 (10.7% vs. 7.6%, $P=0.21$)。新辅助化疗后降期保乳患者复发率显著高于初始即适合行保乳手术患者 (15.9% vs. 7.6%, $P<0.04$)。有学者分析新辅助化疗后保乳治疗局部复发率升高的原因可能是: (1) 部分患者初始并不满足保乳条件, 本身有较多高危因素; (2) 由于乳腺原发肿瘤降期后手术切除范围过小所致。2018 年 EBCTCG 的一项 Meta 分析^[48], 共纳入 4 756 例早期乳腺癌, 中位随访 9 年, 81% 的患者使用了蒽环类药物, 接受了新辅助化疗的患者保乳率提高了 16% (65% vs. 49%), 但接受新辅助化疗的患者 15 年

内的局部复发率会更高 (21.4% vs. 15.9%), 两者风险有明显差别 ($RR=1.37$, 95% $CI=1.17\sim 1.61$, $P=0.0001$)。

Cochrane 的一项 Meta 分析^[49], 纳入 14 项新辅助化疗的随机对照研究, 共 5 500 例患者, 其中有 3 项研究近 1/3 患者新辅助化疗后仅放疗未行手术治疗, 相比辅助化疗组局部复发率明显增高 ($HR=1.45$, 95% $CI=1.06\sim 1.97$); 剔除这三个研究的干扰后, 分析 8 项研究, 新辅助化疗组和辅助化疗组之间复发率无差异; 对于两组选择保乳的患者, 局部复发率也没有差别 ($HR=1.13$, 95% $CI=0.82\sim 1.54$)。2018 年 EBCTCG 的 Meta 分析发现^[48], 经过新辅助化疗治疗后缩小的肿瘤患者在接受保乳治疗后的局部复发率, 与未接受新辅助化疗的肿瘤大小相同的患者相比更高, 但是两种方案在乳腺癌的远处复发、乳腺癌病死率、全因死亡率方面均没有显著差异。

因此, 从目前文献结果显示, 新辅助化疗后达到临床完全缓解后单纯放疗局部复发较高; 通过新辅助化疗降期才能保乳的患者局部复发风险也较高。

4.2.3 新辅助化疗后的保乳手术的安全切缘 乳腺癌保乳手术切缘阴性是降低局部复发率的最重要的一个环节。2014 年, 美国外科肿瘤协会、放射肿瘤学会、临床肿瘤协会共同制定了乳腺癌保乳切缘阴性的定义: 墨染组织无肿瘤 (no ink on tumor), 之后再定义 >1 mm 切缘无肿瘤即为切缘阴性^[50]。

新辅助化疗后肿块缩小或达到 pCR 后保乳手术切缘是否可以按照初始保乳的标准? 对于新辅助化疗后肿瘤的退缩模式主要有两种, 一种是同心圆似的向心性退缩, 另一种是蜂窝状离散性退缩。如果属于后一种, 按照缩小肿块范围进行手术, 即使切缘阴性, 远离肿瘤中心区仍有残余癌灶可能, 从而导致复发, 这是新辅助化疗后接受保乳手术的患者局部复发率增加的潜在原因。新辅助化疗后按照初始肿块大小切除病灶局部复发更少吗? 2017 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际共识^[14] 指出, 新辅助化疗后保乳手术切除范围应该以新辅助化疗后的病灶范围, 而无需按照原先肿块范围进行切除, 除非经病理检测发现切缘肿瘤残存, 或有蜂窝状肿瘤退缩的证据, 则需补充切除更多的可疑腺体组织。切缘仍然沿用初始保乳的标准, 只要在切除向心性退缩或者单一病灶墨染区未见肿

瘤即可。在2 mm内切缘可见多灶残余或者离散病灶,需要再次取切缘。当达到pCR后即使新辅助化疗前病灶放置标记夹,按照标记夹周围一定范围切除切缘,也不能完全提示瘤床内肿瘤已完全退缩。

新辅助化疗后如何评价病灶范围成为手术的关键。未接受新辅助化疗的患者,普遍认为钼靶和超声可以准确预测乳腺浸润性导管癌的肿瘤大小。但新辅助化疗患者钼靶和超声的假阳性率会增高,会把很多新辅助化疗后引起的炎症和增生误认为是肿瘤。近年来, MRI逐渐成为新辅助化疗后评估残余肿瘤的主要方法。Bhattacharyya等^[51]认为MRI评估的肿瘤退缩与组织病理学的符合率优于超声和钼靶,在评估乳腺癌病理完全缓解方面具有较高的敏感度(80%)和特异度(89%)。

4.3 新辅助化疗患者的前哨淋巴结活检术

目前SLNB已经成为临床淋巴结阴性早期乳腺癌患者腋窝的标准处理方式,准确性可达96%,假阴性在6%以下。新辅助化疗患者SLNB的时间选择及安全性仍有较多争论。

4.3.1 新辅助化疗患者的前哨淋巴结活检时机

新辅助化疗前腋窝淋巴结临床阴性, SLNB在新辅助化疗前还是后进行有较多争论。在之前SLNB能取得前哨淋巴结状态的原始信息,避免被新辅助治疗所干扰。同时有利于下一步的治疗方案的制定,比如是否需要腋窝手术处理及局部区域放疗。新辅助化疗前SLNB提供初始腋窝淋巴结状态信息,这种状态更为准确,很多医师对新辅助化疗前SLNB经验丰富,不需要新的学习曲线。但是这样做也有缺点,经历两次手术步骤,没有得到新辅助对淋巴结潜在降期作用的好处,新辅助化疗可使25%~30%的淋巴结转为阴性,可能单纯SLNB即可,避免不必要的30%~50%腋窝淋巴结清扫术(ALND)^[52]。如果唯一阳性的淋巴结在前哨淋巴结活检时被切除,就无法准确判断新辅助化疗后阴性淋巴结的预后价值。

新辅助化疗前腋窝淋巴结阳性的,穿刺也证实为癌转移者,不适合新辅助化疗前行SLNB。

4.3.2 新辅助化疗后的前哨淋巴结活检的假阴性问题

新辅助化疗后行SLNB,可避免新辅助化疗后前哨淋巴结转阴的患者行ALND。乳腺癌腋窝淋巴结转移95%是逐级转移,仅有5%是跳跃转移。新辅助化疗后淋巴结降期是否会是一个逆向的过程,否则SLNB可能并不能代表腋窝状态,存在假阴性问题。

目前关于新辅助化疗后SLNB的大型临床研究有3个,均把可接受的假阴性设定为10%。ACOSOG Z1071研究^[34]入组663例临床腋窝淋巴结阳性并穿刺证实转移的患者,SLN发现率为92.7%(639/689),91.2%正确反映了腋窝淋巴结状态;但在310例淋巴结存在残留病灶的患者中有39例SLN为阴性,假阴性为12.6%,超过了10%的预设值。亚组分析中发现,32.8%(172/525)患者在淋巴结处放置银夹,放置标记夹并被在SLN中发现的90例患者的假阴性为7.4%,而SLN中未发现标记夹、未放标记夹的亚组的假阴性分别高达14.0%、13.6%。采用核素和蓝染料双示踪法的假阴性为10.8%;活检>3枚SLN,假阴性可降低到6.7%~9%。另外一项SN FNAC研究^[52]中,如果新辅助化疗后采用双示踪法取得>2枚SLN,且<0.2 mm的孤立转移也被视为阳性淋巴结,假阴性可以降低到8.4%。

新辅助化疗后SLN的成功率均在90%以上,假阴性高于10%是临床使用的一个障碍。如果使用蓝染料和核素双示踪、阳性淋巴结标记、活检 ≥ 3 枚SLN、诊断标准设定为任何大小的转移均为阳性,则假阴性率可以降低到可接受范围。

Alliance A011202^[53]和NSABP B-51/RT0G 1304 (NRG 9353)^[54]两项前瞻性随机对照研究,前者探究新辅助化疗后SLN阳性,对比ALND加放疗与单纯放疗的长期安全性的问题;后者研究新辅助化疗前腋窝淋巴结阳性,新辅助化疗后SLN阴性,免于腋窝局部放疗是否安全。在这两个研究结果发表前,新辅助化疗后SLNB仍然缺乏长期的随访结果,除非临床研究,并不建议新辅助化疗降期后能够免于ALND。

综上所述,新辅助化疗前后与初始外科处理不尽相同。新辅助化疗降期保乳为其临床目标之一,也是相对安全的,但应严格执行保乳手术适应证和合适的人群,严格控制切缘阴性,为了确保切缘的完全评估,新辅助化疗前瘤床的标记也是必不可少的环节。新辅助化疗后每两个周期评估疗效,如果SD或PD,不同分子亚型处理各不相同, luminal型更能从早期评估疗效不佳、更改化疗方案中获益。新辅助化疗后腋窝淋巴结降期保腋窝的研究中,SLNB成功率下降,假阴性增高。SLNB降期阴性在新辅助化疗患者中可否免于ALND,缺乏安全性长期随访证据,仍有争论,暂时不推荐广泛应用于临床实践。

5 新辅助化疗后的后续治疗的选择

2014年, Lancet杂志对12个国际多中心临床研究的11 955例新辅助治疗患者进行Meta分析^[9], 结果显示三阴性和HER-2阳性乳腺癌的pCR与DFS显著相关。2018年SABCS会议报道了新辅助治疗Meta分析更新^[55], 结果显示pCR者较非pCR者的DFS更佳 ($HR=0.31$, $95\% CI=0.24\sim0.39$), OS也有显著获益 ($HR=0.22$, $95\% CI=0.15\sim0.30$); 三阴性、HER-2阳性、ER阳性/HER-2阴性乳腺癌中, pCR者的DFS均优于非pCR者, 三者的DFS分别提高33%、25%、9%。

pCR一直是大多数新辅助临床研究的主要研究终点。针对三阴性和HER-2阳性乳腺癌, 各种临床研究层出不穷, 期望能够提高pCR率以

改善OS。在HER-2阳性乳腺癌的双靶研究中, NeoALTTO研究^[56]、NSABP B41研究^[57]、CHER-LOB研究^[58]均在曲妥珠单抗基础上加入拉帕替尼, 20%的绝对pCR增幅未能带来统计学意义的OS获益; Neosphere研究^[19]中, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗也未能带来OS明显获益(表2)。在三阴性新辅助研究中, 也进行了蒽环、紫杉类药物基础上加入铂类药物的探索, GEICAM/2006-03^[59]和GeparOcto-GBG 84^[60]研究显示, 加入铂类药物未能显著增加pCR率; GeparSixto-GBG66^[29]和CALGB 40603^[30]两项研究显示, 加入铂类药物分别获得16%、13%的pCR增幅, 但3年DFS仅增加9.5% ($P=0.03$)、5% ($P=0.36$), 3年DFS无统计学差异。

表2 HER-2阳性乳腺癌双靶新辅助化疗研究的pCR率

Table 2 The pCR of the double-targeted neoadjuvant chemotherapy for HER-2 positive breast cancer

临床研究	病例数 (n)	入组条件	对照组	治疗组	pCR	DFS/RFI
NeoALTTO ^[56]	301	T>2、非炎性	TH-FEC-H	THL-FEC-HL	28% vs. 47%	67% vs. 74%
NSABP B-41 ^[57]	348	T ≥ 2	AC-TH	AC-THL	53% vs. 62%	87% vs. 90%
CHER-LOB ^[58]	121	T ≥ 2	TH-FECH	THL-FECHL	26.3% vs. 46.7%	—
CALGB 40601	295	II-III期, T ≥ 1	wT+H	wT+HL	46% vs. 56%	DFS、OS获益
NeoSphere ^[19]	214	T2~3N0、N+、T4	TH-FEC-H	THP-FEC-H	22% vs. 39%	81% vs. 84%

2014年Lancet杂志的Meta分析^[9]并未显示获得更高pCR率的研究方案能够获得更长OS获益, 作者认为pCR并不能作为DFS和OS的替代指标。2014年JCO发表的另一篇29个临床研究Meta分析^[61]显示, pCR与DFS和OS之间仅有微弱相关性 ($R^2=0.08\sim0.09$)。我们应该理性看待pCR。

CREATE-X^[10]和KATHERINE研究^[11]的成功赋予新辅助治疗pCR新的使命: 新辅助化疗未pCR可作为后续辅助强化的标杆。两个研究的设计有异曲同工之妙。CREATE-X研究^[10]选择在标准蒽环、紫杉类药物新辅助化疗后未获得pCR的HER-2阴性早期乳腺癌患者, 结果显示, 6~8疗程的后续卡培他滨辅助强化使总体人群5年DFS从67.6%提高到74.1% ($HR=0.70$, $95\% CI=0.53\sim0.92$, $P=0.01$), 5年OS从83.6%提高到89.2% ($HR=0.59$; $95\% CI=0.39\sim0.90$; $P=0.01$)。三阴性患者获益更为显著, 5年DFS和OS分别提高了13.7%、8.5%。反观以往探索卡培他滨在辅助治疗中的数个研究: GEICAM/2003-10^[62] (ET-X vs. EC-T)、FinXX^[63] (XT-CEX vs. T-CEF)、USON 01062^[64] (AC-TX vs. AC-T)、CBCSG 010^[65] (T-CEF vs. XT-CEX) 均未能取得阳性主

要研究终点, 主要原因之一可能是未筛选对蒽环、紫杉类药物欠敏感人群。新辅助方案中加入卡培他滨的GeparQuattro研究^[66] (EC-TX vs. EC-T-X vs. EC-T) 在总体人群同样未显示pCR差异, 三阴性亚组的pCR率从15.4%提高到23%, 但pCR的提高未带来DFS、OS的获益。目前仍有两个蒽环、紫杉类药物基础上辅助卡培他滨研究未公布结果: 针对所有亚型的中高危早期乳腺癌的GEICAM/2003-11研究^[67], 针对早期三阴性的中山大学附属肿瘤医院的SUSUCC-001研究^[68]。这两项研究未采用新辅助化疗作为筛选条件, 即使获得阳性结果, 其参考价值也难以媲美CREATE-X研究^[10]。KATHERINE研究^[11]选择经标准新辅助化疗联合抗HER-2治疗后未达pCR的人群, 两组人群分别接受曲妥珠单抗治疗、T-DM1强化治疗, 3年IDFS分别为77%、88.3% ($P<0.01$)。

另一方面, 对于新辅助治疗取得pCR的人群提示预后更佳, 是否能够后续降阶治疗? 2018年SABCS发表的一项纳入27 000例患者的Meta分析^[55]显示: 新辅助化疗后获得pCR并接受后续辅助化疗者的5年DFS为86%, 获得pCR后未接受辅助化疗者5年DFS为88%。提示我们未来可以设计低毒新

辅助治疗方案, 获得pCR者后续可降阶治疗, 而未达到pCR者后续需强化治疗。COMPASS研究正在进行这方面的探索, 对HER-2阳性早期乳腺癌给予12周THP方案新辅助治疗, 获得pCR者后续仅接受单纯抗HER-2治疗, 未达到pCR者接受T-DM1或其他的新方案治疗。

新辅助治疗的另一个方向是早期疗效评估。可根据1~2个疗程新辅助治疗后的早期疗效评估调整治疗方案。GeparTrio研究^[39]结果提示根据疗效调整治疗策略疗效更优。这种策略最大的困难在于早期疗效评估精准手段, 目前临床研究常用的包括MRI、PET-CT、Ki-67及其他分子标记物。I-SPY (CALGB 150007/150012) 研究是此类研究的佼佼者。I-SPY 1研究^[69]首先验证早期疗效评估手段MRI和分子标记物平台, I-SPY 2系列研究^[70]是在蒽环、紫杉类药物基础上联合多种新药的多个临床试验。

参考文献

- [1] Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(19):1539–1545. doi: 10.1093/jnci/82.19.1539.
- [2] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15):2474–2481. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2567.
- [3] Bhalla K, Harris WB. Molecular and biologic determinants of neoadjuvant chemotherapy of locoregional breast cancer[J]. *Semin Oncol*, 1998, 25(2 Suppl 3):19–24.
- [4] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2672–2685. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672.
- [5] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1):93–100. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.93.
- [6] Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS) [J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(1):47–52. doi: 10.1023/a:1008337009350.
- [7] 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):695–759. Committee of Breast Cancer, Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and standards for diagnosis and treatment of breast cancer of the Chinese Anti-Cancer Association (2017 edition)[J]. *China Oncology*, 2017, 27(9):695–759.
- [8] 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, 2018:18. Chinese Society of Clinical Oncology Guidance Working Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer of Chinese Society of Clinical Oncology.2018.V1[M]. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2018:18.
- [9] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- [10] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22):2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- [11] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER-2-Positive Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
- [12] Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5):1508–1516. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
- [13] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer: NCCN Evidence Blocks[S]. NCCN Guidelines for Patients available at www.NCCN.org/patients.
- [14] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, 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. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
- [15] Buzdar A, Suman V, Meric-Bernstam F, et al. Disease-free (DFS) and overall survival (OS) data from ACOSOG Z1041 (Alliance) a randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC→P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T → FEC+T) in HER-2-positive operable breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4 Supplement):P1-14-02-P1-14-02.

- [16] 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]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, (30):96–102. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
- [17] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(13):2019–2027. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
- [18] Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(24):1991–1998. doi: 10.1093/jnci/92.24.1991.
- [19] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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. doi: 10.1016/S1470–2045(11)70336–9.
- [20] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER-2-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(4):299–309. doi: 10.1056/NEJMoa1111065.
- [21] Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):1037–1048. doi: 10.1016/S1470–2045(15)00041–8.
- [22] Slamon D, Swain S, Buyse M, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER-2-positive, node-positive or high risk node-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24 Supplement):S1–03.
- [23] Bell R, Brown J, Parmar M, et al. Final efficacy and updated safety results of the randomized phase III BEATRICE trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4):754–760. doi: 10.1093/annonc/mdw665.
- [24] von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12):2676–2685. doi: 10.1200/JCO.2005.05.078.
- [25] Vriens BE, Aarts MJ, de Vries B, et al. Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15):3102–3110. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.012.
- [26] Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4092–4099. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7841.
- [27] Roch H, Allouache D, Romieu G, et al. Five-Year Analysis of the FNCLCC-PACS04 Trial: FEC100 vs ED75 for the Adjuvant Treatment of Node Positive Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24 Supplement):602.
- [28] Swain S, Jeong J, Geyer C, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2 Supplement):75. doi: 10.1158/0008–5472.SABCS–75.
- [29] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER-2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):747–756. doi: 10.1016/S1470–2045(14)70160–3.
- [30] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1):13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- [31] Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy[J]. *Radiology*, 1999, 213(3):895–900. doi: 10.1148/radiology.213.3.r99dc34895.
- [32] Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, 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. doi: 10.1002/cncr.23068.
- [33] Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(12):1038–1043. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.136.
- [34] Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative

- Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance)[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4):802–807. doi: 10.1097/SLA.0000000000001375.
- [35] 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[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(3):464–470. doi: 10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c.
- [36] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, 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. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
- [37] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16):5678–5685. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
- [38] Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1072–1078. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
- [39] Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1):133–140. doi: 10.1007/s10549-010-1103-9.
- [40] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 16(2):441–452. doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.441.
- [41] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5):791–797. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0326.
- [42] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12):2303–2312. doi: 10.1200/JCO.2004.09.062.
- [43] Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(9):854–860. doi: 10.1245/ASO.2004.02.003.
- [44] Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. *Acta Chir Belg*, 2005, 105(1):62–68.
- [45] 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(2):352–357. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.046.
- [46] Petit JY, Rietjens M, Lohsiriwat V, et al. Update on breast reconstruction techniques and indications[J]. *World J Surg*, 2012, 36(7):1486–1497. doi: 10.1007/s00268-012-1486-3.
- [47] Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4):1118–1127. doi: 10.1245/s10434-014-4122-7.
- [48] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
- [49] Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (2):CD005002. doi: 10.1002/14651858.CD005002.
- [50] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(14):1507–1515. doi: 10.1200/JCO.2013.53.3935.
- [51] Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(2):289–293. doi: 10.1038/sj.bjc.6604171.
- [52] Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3):258–264. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
- [53] Standard or comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery[EB]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>.
- [54] Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy[EB]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.

- [55] Spring L, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4 Suppl):GS2-03.
- [56] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER-2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*. 2012, 379(9816):633-640. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3.
- [57] Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER-2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12):1183-1192. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X.
- [58] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1989-1995. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0823.
- [59] Alba E, Chacon JJ, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2):487-493. doi: 10.1007/s10549-012-2100-y.
- [60] Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106:181-192. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.015.
- [61] 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. doi: 10.1200/JCO.2014.55.2836.
- [62] Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, et al. Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Versus Epirubicin Plus Docetaxel Followed by Capecitabine As Adjuvant Therapy for Node-Positive Early Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-10 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32):3788-3795. doi: 10.1200/JCO.2015.61.9510.
- [63] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant Capecitabine in Combination With Docetaxel, Epirubicin, and Cyclophosphamide for Early Breast Cancer: The Randomized Clinical FinXX Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6):793-800. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6120.
- [64] O'Shaughnessy J, Paul D, Stokoe C, et al. First Efficacy Results of a Randomized, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel with or without Capecitabine, in High-Risk Early Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24 Suppl):S4-2.
- [65] Li J, Shao Z, Yang S, et al. P082 CBCSG-10, the addition of capecitabine to adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Breast*, 2015, 24(1)S53. doi: 10.1016/S0960-9776(15)70127-X.
- [66] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER-2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12):2024-2031. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8451.
- [67] Barrios C, Lluch A, Ruiz-borrego M, et al. CIBOMA/2004-01-GEICAM/2003-11: A randomised phase III trial assessing adjuvant capecitabine (Cap) maintenance therapy after standard chemotherapy for triple-negative early breast cancer (EBC)[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24 Suppl):OT3-1-06.
- [68] Efficacy of Capecitabine Metronomic Chemotherapy to Triple-negative Breast Cancer (SYSUCC-001)[EB]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01112826>.
- [69] Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3242-3249. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2779.
- [70] Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, et al. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(1):97-100. doi: 10.1038/clpt.2009.68.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 蔡耿喜, 蔡子杰, 陈前军, 等. 乳腺癌新辅助化疗的现状与进展——南方乳腺癌论坛主要议题与共识[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(11):1309-1321. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001

Cite this article as: Cai GX, Cai ZJ, Chen QJ, et al. Current status and development of chemotherapy of breast cancer: the main topics and agreements of China South Breast Cancer Symposium[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(11):1309-1321. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.001