

文章编号:1005-6947(2006)10-0721-04

· 述评 ·

乳腺癌的新辅助化疗

吕新生

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

关键词: 乳腺肿瘤/药物治疗; 抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

1942年,耶鲁大学的 Gilman, Goldman 和 Linds-kog 等首先将氮芥试用于淋巴瘤,使肿瘤明显缩小,揭开了应用化学药物治疗恶性肿瘤的序幕。此后,化疗治疗恶性肿瘤的实验研究和临床研究在不断开展,新的、有效的化疗药物不断涌现,促进了临床肿瘤化学药物治疗的发展和逐步规范。

临床应用化学药物治疗肿瘤可通过全身给药和局部给药。全身给药可由静脉注射给药和经胃肠道给药,通常用于:(1)晚期或播散性癌症的全身化疗;(2)辅助化疗(adjuvant chemotherapy),即在采取有效的手术和/或放疗等局部治疗后,针对可能存在的微转移癌灶,为防止复发或转移而采用的化疗;(3)新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT),即对可用局部手段(手术和/或化疗)治疗的局限性肿瘤,在实施局部治疗前,先予以化疗。

局部给药的方法主要有:(1)体腔内给药,如胸腔内、椎管内给药;(2)区域性灌注给药,可经肿瘤的供血动脉给药,肝脏肿瘤还可经门静脉给药;(3)靶向给药,通过特殊性载体将化疗药物作用于靶向性肿瘤。

众所周知,当恶性肿瘤被诊断时,常已存在远离原发癌灶的远处微转移灶,这是局部治疗后肿瘤复发和转移的病理学基础;而且肿瘤一旦复发,化疗常无效。因此,探索新的化疗方法和化疗药物是临床医师迫切要求解决的问题。NCT即应运而生。

新辅助化疗,亦称术前化疗(preoperative chemotherapy),诱导化疗(induction chemotherapy)或初始化

疗(primary chemotherapy),于20世纪70~80年代问世。现时,新辅助化疗治疗有效的肿瘤有:软组织肉瘤,骨肉瘤,胆管癌,膀胱癌,喉癌,食管癌,局部进展期乳腺癌等。

1 新辅助化疗用于乳腺癌的适应证

NCT在乳腺癌(BC)综合治疗中的作用已获得肯定,其适应证亦在不断变化。一般认为,对于乳腺癌,除极早期患者应首选手术治疗外,凡临床表现较典型,乳腺原发肿瘤明显,伴有腋窝淋巴结转移征象,且经细胞病理学检查证实的局部进展性乳腺癌(临床II,III期)患者,均可行新辅助治疗。现近NCT已用于早期乳腺癌患者,并有用于隐匿性乳腺癌和IV期乳腺癌患者的报道。

2 新辅助化疗治疗乳腺癌的作用和机制

2.1 NCT可消灭或抑制乳腺癌患者业已存在微转移灶,防止或降低术后复发、转移,提高患者的生存率和生存时间

多年研究表明,乳腺癌治疗失败的主要原因系远处转移。近年研究发现乳腺癌形成后,即自瘤体不断脱落癌细胞进入血液,其中多数可被身体的免疫防御系统消灭,少数未被杀灭的癌细胞成为复发的根源。乳腺癌灶为1cm时,25%患者有腋淋巴结转移,淋巴道与血道密切相关。当临床确诊时,大部患者已有血行转移;即使是可手术者,在就诊时约有半数已经发生周身的微转移。

较之术后化疗,NCT能使可能已经存在的微转移灶尽早的暴露于抗癌药物的内环境下,是消灭和控制微转移灶的理想方法。动物实验证实,肿瘤负荷与化疗治疗的效果呈负相关;肿瘤生长的早期阶段对化疗药物最为敏感。临床上如能在控制全身

收稿日期:2006-09-20。

作者简介:吕新生,男,江西丰城人,中南大学湘雅医院教授,主要从事普通外科方面的研究。

通讯作者:吕新生 E-mail:jcgssyxc@126.com。

亚临床病灶的前提下手术,则可使更多的患者获得临床治愈的机会。

Peintinger 等(美国 MD Anderson 肿瘤中心, 2006)报道,该院 1987—2002 年共有 243 例女性乳腺癌患者接受 NCT 后获得了病理完全缓解(pCR),其中 109 例随后接受了乳腺区段性切除 + N_{1,2}腋淋巴结廓清术或前哨淋巴结切除术(BCS 术)。109 例的肿瘤平均大小为 3.5(1.2~9)cm; 69 例有临床淋巴结转移征象,其中 53 例(76.8%)经病理检查证实。术后 107 例接受了放疗,32 例 ER(+)患者中 31 例接受了内分泌治疗;72 例(66.1%)还接受了术后辅助化疗。随访 12~239(平均 80)个月,仅 3 例(2.7%)复发,复发时间分别为 27.6,72.1,185.2 个月;5,10 年总生存率(OS)为 96%,92%;5~10 年无病生存率(DFS)为 98.1%,96.5%。

Erol 等(2005)报道,术前应用 CMF(环磷酰胺、米托蒽醌、5-FU)方案 3 周期后手术(4.1%行保乳手术),术后再接受 3 周期 CMF。中位随访时间 62 个月,平均 DFS 为 64.9 个月,平均总体生存时间为 97.5 个月,5 年 DFS 和 OS 分别为 52%和 79.9%。

美国 NSABP B-18 试验的结果显示,NCT 组 pCR 为 13%。pCR 组的 OS,DFS 和无瘤生存率(RFS)均优于其他各组。

李宏江等(华西医院,2006)报道,在 142 例 IIb,IV 期的乳腺癌患者中给予新辅助化疗的 75 例,治疗后 13 例临床完全缓解(cCR),其中 5 例达到病理完全缓解(pCR),44 例临床部分缓解(cPR)。52 例(69.3%)获得根治性手术(其中 16 例为 IV 期患者)。2 年 OS 为 76.0%,RFS 为 48%。而未做术前化疗的 67 例中 35 例(52.2%)获得根治性手术,2 年 OS 为 56.7%,RFS 为 29.9%。NCT 的 2 年 OS 和 RFS 均显著高于未行 NCT 组(均 $P < 0.05$)。

张斌等(辽宁省肿瘤医院,1997)将 537 例可手术的乳腺癌患者分为 NCT 组(253 例)和术后化疗组(284 例),NCT 组 III 期患者的 5 年 OS 和 RFS 均显著高于术后化疗组(均 $P < 0.05$),而 I,II 期患者间两组无显著差异($P > 0.05$);NCT 组 II,III 期患者的 8 年 OS 和 RFS 均显著高于术后化疗组(均 $P < 0.05$)。

以上资料说明 NCT 能够提高中晚期乳腺癌患者的生存率。

2.2 NCT 可降低乳腺癌临床分期和/或病理分期

有效的 NCT 可使局部肿瘤缩小和/或区域性转移性淋巴结转阴,临床分期降期,有的可达到临床完全缓解和/或病理完全缓解,并可以使“肿瘤/乳房”体积比例下降,而允许临床医师根据患者的具体情况选用较为保守的、创伤较小的切除手术,而且手术也会因此而容易施行,故可明显提高保乳率,减少植皮手术率,有的患者甚至可采用放疗替代而免于手术治疗。因而,可使患者较好的保留病变器官的组织和功能,提高乳腺癌患者生活质量。同时,新辅助化疗还可降低瘤细胞的活力,减少术中的血道扩散和种植,有利于防止术后复发、转移。反之,对化疗敏感的中晚期乳腺癌,若先行手术治疗,特别是手术加放疗,可使术后辅助化疗推迟 1~4 个月,肿瘤负荷可因此而增加 5 个倍增时间和增加 <2 个对数值的肿瘤细胞数目,产生耐药细胞的危险性亦可增加 5%~95%。

陈灿铭等(上海复旦大学肿瘤医院,2006)采用长春瑞滨(Vinorelbine) + 表阿霉素(E)的 NCT 方案治疗 158 例局部晚期乳腺癌(IIb~IIIc),结果显示,原发病灶临床有效率为 81.6%,其中 23.4%(37/158)达到 cCR,58.2%(92/158)达到 cPR,疾病稳定(SD)16.5%(26/158),疾病进展(PD)1.9%(3/158)。pCR 29 例(18.3%),其中 15 例术后标本未见肿瘤残留,14 例仅残留原位癌组织。68 例新辅助化疗前区域淋巴结细针穿刺活检阳性的病例,化疗后 18 例(26.5%)手术标本中未见区域淋巴结转移。158 例中,138 例患者(87.3%)新辅助化疗后接受了手术治疗,其中包括 25 例乳腺癌根治术,113 例乳腺癌改良根治术。

湘雅医院(2006)报道,近 5 年来采用 CTF(环磷酰胺,吡柔比星,5-FU)方案,对 138 例 III 期乳腺癌患者实施了 NCT,结果显示,全组总有效率(pCR + cCR + cPR)为 74.6%,PD 仅 2 例(1.4%);保乳手术率达 5.1%。

Beresford 等(英国 Mount Veruon Cancer Centre, 2006)报道,采用 CEF(环磷酰胺 + 表阿霉素 + 5-FU)方案用于 139 例女性乳腺癌患者(T₂₋₄, N₀₋₁, M₀)的术前治疗,其总有效率为 84.9%,其中 cCR 24.5%,pCR 4.3%。

美国 NSABP-18 实验的结果显示,NCT 组的临床总有效率(cRR)为 80%,cCR 36%,cPR 13%;pCR 13%;保乳手术达 67%,高于非 NCT 组的 60%($P = 0.02$)。

Sachelarir 等(2006)复习文献后提出,NCT 可导致较高的保乳手术率。

2.3 NCT 可作为直接的抗癌药物体内药敏实验

通过 NCT 方案对肿瘤的作用效应的直接观测和对某些肿瘤标志物和癌基因(如 $Cerb_2$, HER-2)等的检测,可直接地了解到某一常规化疗方案对个体肿瘤是否有效,是可靠的体内药敏试验,对该方案不敏感的,可及时调整、更换化疗方案,为制定高效的个体化的化疗方案提供了一定依据。我院乳腺外科对 CMF 化疗 2 周期后肿块无明显变化者 80 例,改用 CAF, PF, 改良 Cooper 方案后均获得了较满意的效果。再者,NCT 也为术后化疗方案的选择提供了有益的参考。

2.4 NCT 的不足处

NCT 亦存在不足之处:(1)如新辅助化疗无效,由于手术治疗时间的推延,可使某些原本可经手术切除的肿瘤变为不能切除或不可治愈。(2)可使肿瘤的真正病理分期变得模糊不清,而影响某些血源性肿瘤的临床分期、治疗以及疗效的评价。(3)戏剧般的临床反应可能会造成某些肿瘤预后因素信息的丢失,如淋巴结状况与肿瘤大小,而有可能导致治疗不当,如施行并不合适的保守治疗,或使某些不适合保守手术治疗的患者接受了保守手术治疗。

3 治疗新辅助化疗的注意事项

NCT 的用法概括有:(1)常规法。药物剂量和用药间隔时间同常规化疗。(2)剂量密度法。化疗的间隔时间缩短。(3)序贯法。如 AC-P 化疗,即先用 AC(蒽环类、环磷酰胺)4 周期后序贯 P(紫杉醇)4 周期。(4)强化治疗。即对于局部进展性乳腺癌(LABC)、炎性乳腺癌可选用时间或剂量强度疗法。目前一般推荐常规疗法。

在乳腺癌患者施 NCT 时除需遵守肿瘤化疗的一般原则外,还应注意以下几点:(1)实施新辅助化疗前应取得明确的乳腺癌的病理组织学诊断。这不仅可使某些疑似乳腺癌的良性乳腺疾病患者免受化疗之苦,确切的病理细胞学类型还可为化疗药物的选择及预后判断提供有益的参考。Cristofanilli 等(2005)发现,NCT 后浸润性小叶癌(ILC)的 pCR 为 0,远低于浸润型导管癌(IDC)的 17%。(2)实施 NCT 应进行相关检查,如胸片、B 超、全身骨扫描等,以排除远处转移。(3)实施 NCT 过程中应加强检测和观察,包括肿瘤的局部变化、全身毒

性反应,肿瘤标志物、ER 和 PR 及癌基因($Cerb_2$)的检测等。NCT 实施 2 周期后,要进行疗效评估,如果效果差,应及时更改方案。(4)根据患者的具体情况,术后采用不同的综合治疗方案,包括应用化疗、放疗、三苯氧胺等。临床实践证明,“夹心饼干疗法”优于单一 NCT。

4 问题与展望

NCT 应用于乳腺癌的治疗目前存在的主要问题是:(1)对 NCT 能否延长患者的长期 OS 和 RFS 或 DFS 尚未达成共识,美国 NSABP B-18 试验对 1 523 例 $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ 乳腺癌患者,进行 AC 方案的手术前后的对比研究,经 9 年的随访发现 NCT 组与术后化疗组两组之间的 OS 和 DFS 均无显著性差异。欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)开展的 10902 试验,采用 EEC(5-FU、表阿霉素、环磷酰胺)方案对 698 例 T_{1-4b} 的乳腺癌患者行术前(NCT)或术后治疗,结果两组的 OS 和 RFS 及局部复发率均相似,Sachelarie 等(2006)认为,根据文献资料,目前尚不支持 NCT 可导致较好结局的学说,对无转移的乳腺癌,NCT 与术后化疗的 OS 和 DFS 相似。(2)LABC 患者 NCT 治疗降期后行保乳术后,随着术后时间的延长,局部复发率有可能增高。NSACP B-18 试验的结果表明,在诊断时即可行保乳手术的局部复发率为 10%,而 NCT 后行保乳手术的复发率 16%。文献报道,LABC 在 NCT 后行保乳手术的局部复发率随随访时间的延长而增加。虽然短期随访的局部复发率 $\leq 5\%$,但随访 52, 85.5, 124 个月的复发率分别达到 14%, 19%, 23%。

为寻找更为有效的 NCT 方案提高 NCT 的治疗效果,国内外进行了不懈努力和广泛研究,取得有益的结果。特别是新的抗癌药物的问世,进一步提高了 NCT 的效果。

美国 NSABP B-27 试验,对 2 407 例 $T_{1-3}N_0$ 或 $T_{1-3}N_1$ BC 患者,随机采用了 3 种治疗方案:方案 I,术前 AC 4 周期(AC-手术);方案 II,术前 AC 4 周期,随之行 docetaxel(D)4 周期(AC-D-手术);方案 III,术前 AC 4 周期,术后 D 4 周期(AC-手术-D),3 组于化疗开始时即加用三苯氧胺。结果显示,方案 II 组与方案 I, III 组比较, cRR (91%:85%), cCR (64%:40%), pCR (26%:14%)均显著增高(均 $P < 0.01$),获 pCR 者 OS 及 DFS 较高(均 $P < 0.01$);但两组保乳手术率(63%:62%)无显著差异。另外,II 组较 I 组有较长时间

DFS ($P = 0.007$)。

Hutcheon 等 (2002, 2003) 等对 162 例肿块 $> 3 \text{ cm}$ 或 $T_{3-4}N_2$ 的乳腺癌患者, 术前给予 CVAP (环磷酰胺, 长春新碱, 阿霉素, 强的松) 4 周期, 对治疗有反应者, 随之加用 CVAP 4 周期, 或改用 D4 周期。结果发现, 改用 D 者与继续加用 CVAP 者比较, 其 cRR (85% : 64%), 5 年 DFS (90% : 72%), 5 年 OS (97% : 78%) 和保乳手术率 (67% : 48%) 均显著增高 (均 $P < 0.05$), 仅 pCR (31% : 15%) 无明显差异 ($P = 0.06$)。而且对 CVAP 4 周期无反应者对 D 的反应良好, cRR 达 47% (CR11%, PR36%)。

Brain 等 (2005)、Untch (2002) 等多个学者的研究发现, 序贯应用 anthracyclintanxane 较同时使用的效果好。

研究发现, 无论 NCT 的方案和使用时间如何, 乳腺癌 ER (+) 的患者 pCR 明显低于 ER (-) 者, 故有学者提出了新辅助化疗 - 内分泌治疗 (neoadjuvant chemohormonal therapy), 希望能提高 NCT 的疗效, 特别对于 ER (+) 和老年患者。目前仅有极少数的术前新辅助内分泌治疗的报道, 疗效尚难肯定, 对 ER (+) 者特别是老年患者有可能提高 pCR。文献报道, 对于绝经后的 ER/PR (+) 乳腺癌患者,

术前应用芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI_s) 的效果较用三苯氧胺为好, 可有较高的 cRP 和保乳手术率。但是, 术前内分泌治疗的收效慢, 需要较长的治疗时间 (> 3 个月) 才能有可能获得较好效果。

文献报道, 对胆管癌和膀胱癌术前化疗与放疗同时合用, 可控制局部病灶和治疗全身微转移病灶, 而使部分患者接受较小范围的切除手术 (Organ-sparing procedure); 对食管癌和头颈部鳞癌尤为有效。但对乳腺癌是否有效, 尚待研究。

然而, 目前尚缺乏标准的 NCT 方案或新辅助内分泌治疗 (NHT) 方案, 因此需要探寻新的更为有效的治疗乳腺癌的综合治疗方案, 而外科手术仍是重要的治疗方法。Sachelarie 建议, 对于新的 NCT 方案, 在缺乏合适的临床试验以前, 宜采用 A → T 序贯联合方案; 对 CerbB-2 (+) 者, 则可加用赫昔汀 (hereceptin, trastuzumab)。随着肿瘤生物学行为研究的不断深入, 以及抗癌新药, 新剂型和分子靶向性药物的不断问世, 乳腺癌化疗正朝着强特异性、高疗效及低毒性方面发展。近代的研究将不断开发出新的 NCT 方案, 并将判定哪些乳腺癌患者将从中受益。

欢迎订阅 2007 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》(ISSN 1005-6947/CN43-1213/R) 由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。国内外公开发行 (国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M6436)。主编吕新生教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、郑树森、夏家辉、黄志强、裘法祖、黎介寿等十多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会由全国各地普通外资深专家、学科带头人近 80 人组成。出版周期短, 时效性强。以传播现代普外科的新理念、新技术、新方法, 以及普通外科领域的理论、实践、基础研究和相关方面的最新进展为宗旨, 以开展国内外学术交流, 促进普通外科学科发展为己任, 服务于普外临床、教学、科研工作者。

《中国普通外科杂志》为中国科技论文核心期刊, 设有栏目为述评、专家论坛、专题研究、基础研究、临床研究、综述、简要论著、临床报道、病例报告、病例讨论等, 目前本刊已进入多个国内外重要检索系统和数据库, 如美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科技论文与引文数据库, 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库, 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据 - 数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等。创刊 15 年, 多次获奖, 2004 年获全国高校优秀科技期刊, 2005 年获湖南省十佳科技期刊。

2007 年《中国普通外科杂志》(月刊), 国际标准开本 (A4), 每期 80 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 封面美观大方。定价 9.50 元/册, 全年 114 元。欢迎到全国各地邮局订购, 邮发代号: 42-121。

编辑部可办理邮购。编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内), 邮政编码: 410008, 电话 (传真): 0731-4327400, E-mail: zpwcen@gmail.com, jcgssych@126.com, 主页: http://www.periodicals.net.cn。