

乳腺癌新辅助化疗疗效评价体系

邵 帅¹ 李培峰^{1,2} 柳玉彬³ 王 哲^{1△}

(1 第四军医大学病理学与病理生理学教研室 陕西 西安 710032 2 解放军第 90 医院病理科 山东 济南 250031 ;

3 平阳县教师进修学校 山东 济南 250400)

摘要 :目前新辅助化疗已广泛应用于乳腺癌的治疗 ,可降低肿瘤分期 ,提高手术切除率和增加保乳手术的机会。恰当的新辅助化疗疗效评价不仅可以指导患者治疗方案和预测预后 ,还可对不同药物的疗效提供可靠的评估。目前新辅助化疗评估主要采用临床检查如触诊、超声、钼靶 X 线、计算机断层显像、磁共振成像及病理学检查确定肿瘤体积变化 ,可分为临床评估和病理学评估。两者均有多种体系标准 ,未形成统一公认的标准。临床试验中采用较多的标准有 WHO 和 RECIST 等临床评价标准以及 MP 标准和 JBCS 标准等病理学评价标准。本文就乳腺癌新辅助化疗疗效评估体系进行总结。

关键词 :乳腺癌 ;新辅助化疗 ;评价体系 ;病理完全反应

中图分类号 :R730.53 R737.31 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)25-4964-06

The Evaluation System of Neoadjuvant Chemotherapy Therapeutic Effects of Breast Cancer*

SHAO Shuai¹, LI Pei-feng^{1,2}, LIU Yu-bin³, WANG Zhe^{1△}

(1 The Fourth Military Medical University, Department of Pathology & Pathophysiology, Shanxi Xi'an 710032 China;

2 The NO.90 hospital of PLA, Department of Pathology, Shandong Jinan 250031 China;

3 Pingyin Teacher Training School, Shandong Jinan 250400 China)

ABSTRACT: Nowadays neoadjuvant chemotherapy is widely used in the treatment of breast cancer in an attempt to down-stage the tumors in order to successfully improve the rate of surgical excision and multiply the chance of breast-conserving surgery. Appropriate evaluation methods for neoadjuvant chemotherapy can not only instruct treatment protocols and predict prognosis, but also provide reliable assessments for different drugs therapeutic effects. Now the evaluation of neoadjuvant chemotherapy mainly adopt clinical examination such as ultrasonography, mammograph, computerized tomography, magnetic resonance imaging and pathology examination to determine the change of tumor. Both of the two contain diverse evaluation systems, not achieving one criteria unified and generally acknowledged. Clinical evaluation criteria such as WHO and RECIST and pathological evaluation criteria such as MP and JBCS are widely introduced in clinical trials. In this article, the evaluation systems of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer were reviewed and concluded.

Key words: Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Evaluation system; pCR

Chinese Library Classification(CLC): R730.53, R737.31 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)25-4964-06

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤 ,在我国占女性各类恶性肿瘤的 7%~10% ,其发病率约为 42.02/10 万 ,并呈逐年递增趋势^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy ,NAC)又称为术前化疗或诱导化疗 ,1982 年由 Frei 首先提出 ,是指在手术治疗或放疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性药物治疗^[2]。经过多年的研究和临床应用 ,目前 NAC 已被写入美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network ,NCCN)乳腺癌诊断治疗指南 ,主要适用于不可手术的局部晚期乳腺癌(Ⅲ期 ,除外 T3N1M0)和炎性乳腺癌 ,以及有强烈保乳意愿的可手术乳腺癌(A、B 及 T3N1M0)。已证实乳腺癌 NAC 能够缩小肿瘤体积 ,降低肿瘤临床病理分期 ,提高手术切除率和保乳手

术成功率 ,NAC 还可杀灭乳腺癌早期转移病灶 ,降低肿瘤细胞活力 ,抑制微小病灶 ,减少远处播散机会 ,有助于了解肿瘤对化疗药物的敏感性和化疗方案的合理性^[3] ,提高 NAC 后病理完全反应者以及淋巴结转移阴性者的生存率^[4,5]。临床上进行合理的 NAC 疗效评价 ,不仅可以及时调整化疗方案 ,而且可以做好肿瘤术前评估 ,准确确定肿瘤切除范围 ,指导术后化疗。然而目前还没有完全统一的评估标准 ,文献报道差异较大 ,主要分为临床评价标准和病理学评价标准。本文通过复习文献 ,总结讨论多种乳腺癌 NAC 疗效评价标准 ,以指导乳腺癌治疗 ,提高患者生存率和生活质量。

1 临床评价体系

1.1 临床评价方法

* 基金项目 :国家自然科学基金(30771120 和 81072103)

作者简介 :邵帅(1990-) 女 ,主要研究方向 :乳腺癌诊断与治疗 ,电话 15029357383 ,E-mail 857746654@qq.com

△通讯作者 :王哲 ,E-mail zhawang@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2012-03-18 接受日期 2012-04-13)

临床评价方法主要有体检触诊检查和影像学检查。体检触诊可粗略了解肿瘤部位、大小(可进行卡尺测量)、肿瘤与皮肤和胸壁的关系、腋窝及锁骨上、下区淋巴结状况,但该检查与医生的经验技术密切相关,主观性强。超声采用多层面检查,可以测量肿块大小,确定肿块的位置及内部回声情况;多普勒超声还可以对肿瘤血管分级变化及血液动力学进行评价,然而其对医生水平的依赖性也较强,其主观因素对影像可重复性有一定影响。乳腺钼靶X线检查可提高软组织的对比度,主要观察肿块大小、边缘和钙化灶情况,可明显提高乳腺癌的检出率。但是,以上检查均不能作为评估乳腺癌NAC治疗反应的独立指标,有研究表明,单纯依据体检触诊结果,可能会过早停止NAC而予以手术,失去了争取病理完全反应(pCR)的机会^[6];而单纯依据超声结果,可能会增加化疗周期,导致不必要的过度治疗^[7]。目前大多数医院评价新辅助化疗反应多采用临床体检、钼靶X线和超声联合的综合方法,经济方便,并能提高评价和预测新辅助化疗反应的准确性。计算机断层显像(CT)检查不仅能检测乳腺原发病变,还可清楚显示腋窝淋巴结情况、胸壁有无病变以及肺部、纵隔和内乳淋巴结的情况。但是CT不能发现细小的钙化灶,且CT增强检查大大增加病人接受的X线辐射量,费用较高,存在对比剂过敏的危险等问题。上述方法对乳腺癌肿瘤体积变化检测简便易行,经济方便,并且为无创性检查。但NAC治疗后肿瘤组织变性坏死,肉芽组织形成,瘤床区纤维组织增生、胶原化,形成瘢痕组织,无论是临床触诊还是影像学检查都无法清晰显示此改变,可造成对肿瘤体积和数量评估的误差,降低其对NAC治疗反应评价的准确性。

随着医疗设备和医学技术水平的不断提高,目前功能影像学的研究也逐步应用到乳腺癌NAC反应评价中。有研究证实高频彩超不仅能较准确测量原发灶肿瘤的体积,并可对病灶内部血流动力学变化提供客观参数,为临床制定后续治疗方案提供了重要参考^[8]。彩超检查可对乳腺癌NAC前后肿瘤及其阳性淋巴结状态变化进行准确评估,肿瘤内血流信号减少或消失对判断新辅助化疗疗效及患者预后有重要意义。乳腺放射性核素显像检查也已受到越来越多的关注。乳腺癌肿瘤组织的血管再生和癌细胞新陈代谢的增强使肿瘤组织能够摄入更多的^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc-MIBI),因此^{99m}Tc-MIBI的含量可以用来评估乳腺癌新辅助化疗的治疗反应,若NAC有效,则^{99m}Tc-MIBI的摄取值下降。但是不同研究人员的研究结果存在异议,乳腺核素显像检查方法的应用价值还需要更大规模的试验进一步证实^[9]。正电子发射断层显像(PET)与CT融合的PET/CT具有高分辨率及高灵敏度,可在评价腋窝淋巴结及远处转移、监测化疗反应和评估预后等方面起到重要作用^[10]。其中,¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET/CT可用于连续检测肿瘤组织的生长和代谢,而肿瘤的代谢变化要早于其形态学变化,所以在NAC治疗早期可以观测到肿瘤细胞功能的改变,较常规成像技术更早地评估化疗反应效果。但其标准化摄取值(即测量阈值)还未形成共识,与病理反应的相关性也还未见准确可靠的评估,目前仍未广泛应用于临床。磁共振成像(MRI)对乳腺癌检测无放射性损伤,且在多灶性或多中心性病灶检测具有较高分辨率和高检出率^[11]。但MRI也存在高估或低估肿瘤大小的情况^[12,13],并且此检查成本较高、扫描时间长、患者顺

应性差、磁共振扩散成像受呼吸和心跳运动影响可产生运动伪影等,均限制了其广泛应用^[4]。磁共振功能成像能够提供肿瘤生理生化代谢信息,反映NAC后肿瘤内部有关生物学变化。目前多种其它MR新技术(如药代动力学研究、MR波谱成像、MR灌注成像等)也已用于临床研究。

1.2 临床评价体系

临床评估NAC治疗反应多是根据肿瘤体积和数量的变化,目前有多种评价标准,但大都是将其分为完全反应(CR)、部分反应(PR)、稳定性疾病(SD)和进展性疾病(PD)四类,只是其界定值不同。

1979年欧洲癌症治疗研究组织、美国国家癌症研究所、国际抗癌联盟和经济互助委员会等联合制定了世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准^[14,15]。以肿瘤最大直径和最大垂直横径的乘积变化评估乳腺癌疗效,将其分为完全反应、部分反应、疾病稳定和疾病进展。30多年来,该标准被国内外的研究者和临床医生普遍采用,但WHO评价标准存在如下问题:(1)WHO定义的可评价病灶和可测量病灶变化在各研究组间没有达成统一;(2)最小病灶大小及病灶的数量无明确规定;(3)PD的定义是指单个病灶还是全部肿瘤的反应不够明确;(4)新的影像学技术如CT和MRI的发展,使得三维成像技术如何应用于肿瘤改变检测成为亟待解决的问题。以上多种不确定因素造成各研究组间疗效评价存在较大差异。

2000年欧洲癌症研究和治疗协会、美国国家癌症研究所、加拿大国家癌症研究所临床试验小组以及荷兰和英国国家癌症研究所等5家机构合作,参考WHO标准,制定了RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.0疗效评价标准,之后被广泛应用。近年来由于肿瘤治疗方法改进和药物更新,尤其是大量的非细胞毒性分子靶向药物应用于临床,对该标准的质疑开始出现。例如,肿瘤评价是否一定需要10个靶病灶;非细胞毒性靶向治疗如何运用RECIST标准;FDG-PET和MRI等新的影像学技术在该体系中的实用性;如何评估淋巴结等。为此2009年由11个研究机构将其进行了升级,RECIST修订版采用了欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)实体瘤临床试验数据库中6500例患者、18000多处靶病灶的检验数据,主要针对靶病灶的数目、疗效确认的必要性及淋巴结的测量等方面作了更新^[16]。但是,RECIST修订版也存在如下问题:(1)其将短径<10mm的淋巴结视为正常淋巴结而不予以记录和随访,CT扫描中短径≥15mm的淋巴结才可作为有病理意义的可测量靶病灶,这是否能做到准确地对每一个病人临床反应评估;有研究认为RECIST临床评价标准对小病灶的评价,特别是直径≤20mm的肿瘤病灶的评价存在局限性;(2)以生存为终点的临床试验患者是否一定要有可测量的靶病灶;(3)非细胞毒性靶向药物治疗评价中如何运用RECIST;(4)骨转移在乳腺癌高发,但由于其病灶的不可测量性导致不能准确评估;(5)其它器官转移病灶的评估等。

另外,美国西南肿瘤治疗协作组(Southwest Oncology Group, SWOG)、国家肿瘤协会(National Cancer Institute, NCI)同其他研究小组合作,在1977年制定了实体瘤SWOG临床评价标准,后在1990年,病例数由2872例发展为8206例,考虑到疾病种类的增加,放射疗法和手术疗法的改进,组间合作的

普及等因素,对实体瘤临床评估的 SWOG 标准进行了更新,明确了可估量和不可估量病灶等概念^[17]。实体瘤的临床反应评估的新标准使得不同临床试验结果之间具有可比性。研究认为,临床评估的确立解决了现今临床试验存在的的不确定因素多和影像学应用的局限性等问题。SWOG 疗效评价标准和 WHO 标准比较内容相同,且弥补其多个不足,应用广泛。但是此评估标准对于比较微小的肿瘤病灶评估也存在局限性,且新的影像

学的应用价值并未得到全面认识。

以上三种评价体系虽然均有一定的合理性,但是有关它们在临床上的应用性还存在争议,其中任何一种在临床试验中都适合于制定标准从而达到统一,但是并不一定适合于临床的每一位病人^[18]。主要依据肿瘤大小的变化制定的实体瘤 WHO、SWOG 和 RECIST 疗效评价标准对比如下。

表 1 实体瘤治疗反应评价标准

Table 1 The evaluation criteria for solid tumor' therapeutic effects

Best response	WHO criteria	SWOG criteria	RECIST revised criteria
complete response (CR)	Disappearance of all known disease determined by two observations not less than 4 weeks apart	Complete disappearance of all measurable and evaluable disease; no evidence of non-evaluable disease, including normalization of markers and other abnormal laboratory values for at least 3-6 weeks	Disappearance of all target lesions. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to <10mm
	Sum of products of all lesions decreased by >50 % for at least 4 weeks; no new lesions; no progression of any lesions	Sum of products of all lesions decreased by >50 % for at least 3-6 weeks; no new lesions; no progression of evaluable lesions	Sum of the maximum diameter of all lesions decreased by >30 %; no new lesions; no progression of disease
partial response (PR)	Sum of products of lesions decreased by no less than 25% in the size of one or more lesions for at least 4 weeks, no new lesions	Sum of products of lesions decreased by 50 % or increased by 50 % or 10 cm ² for at least 3-6 weeks	Sum of the maximum diameter of lesions decreased by, 30 % or increased by, 20 % for a defined period
stable disease(SD)	A single lesion increased by >25 % (over the smallest measurement achieved for the single lesion) or the appearance of new lesions.	50% increase or an increase of 10 cm ² (whichever is smaller) in the sum of products of all measurable lesions over the smallest sum observed; clear worsening of any evaluable disease; appearance of a new lesion	Sum of the maximum diameter of lesions increased by >20 % over the smallest achieved sum of maximum diameter, or a new lesion appeared
progressive disease (PD)	Sum of products of all lesions	Sum of products of all lesions	Sum of the maximum diameter of all lesions
Comparison			

美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) 自 1957 年开始做个多个大规模的乳腺癌新辅助化疗临床试验,如 NSABP B-18 和 B-27 试验。NSABP B-18 研究了 1523 例接受 NAC 的乳腺癌病例,随访时间长达 9 年^[19];NSABP B-27 研究 2411 例病例^[20]。两大试验都一致认为,接受新辅助化疗的患者化疗后的淋巴结病理状态与化疗肿瘤反应相关,B-27 试验证明早期肿

瘤临床反应比淋巴结病理状态更能提供预后信息和评价化疗疗效。依据实验结果总结出了比较成熟的乳腺癌临床评估标准(表 2),后被多个试验采用^[21,22]。然而 NSABP 疗效评价标准存在一定局限性,如其标准的每一级范围跨度较大,且不够精细;没有考虑病灶数量和附属淋巴结的改变;有关影像学应用于肿瘤改变的检测并未明确等。

表 2 NSABP 疗效评价标准

Table 2 The NSABP criteria for therapeutic effects evaluation

Response degree	NSABP criteria
cCR(clinical complete response)	The absence of clinical evidence of tumor in the breast
cPR(clinical partial response)	The product of the two largest perpendicular diameters of the breast tumor had decreased by 50% or more
cS(stable disease)	Patients whose breast tumor did not meet the criteria for cCR, cPR, or cP
cP(progressive disease)	There was a 50% or greater increase in tumor size

2 病理学评价体系

虽然目前乳腺癌 NAC 疗效评价临床方法多种多样且在其准确性上取得了很大进步,但病理检查仍是衡量 NAC 肿瘤反

应的金标准。然而这需要在 NAC 结束肿瘤手术切除后进行,获得疗效评价比较晚,不能及时了解 NAC 的药物敏感性而适时调整化疗方案。但是,病理反应评价却能弥补临床评价中的诸多不足,如明确肿瘤大小、识别肿块中的纤维瘢痕组织、明确淋巴结有无转移癌等,使得评价标准更加客观和精确。另外病理检查还可观察到肿瘤组织的形态学改变,不仅仅区别于肿瘤的有无和坏死与否,因此显著优于临床标准。目前多项研究证实 pCR 患者的无病生存期和(或)总生存期显著延长^[23],甚至有研究认为 pCR 是评价新辅助化疗的最佳指标。而不同临床试验对 pCR 的定义不尽相同,2004 年来自美国、法国、英国等 10 余国家的乳腺癌临床研究组织形成共识,认为 pCR 要达到手术切除标本肿瘤原发灶及腋窝淋巴结中均无浸润或非浸润性癌残存^[24],而多数研究中仅强调原发灶肿瘤完全消失,淋巴结或其它器官转移性肿瘤需单独评估。无论采用何种定义,多项研究发现 NAC 获得 pCR 的患者可获得明显的生存优势。

2.4 Miller and Payne 组织学分级系统

新辅助化疗达到临床完全反应或病理完全反应的患者通常有较好的预后。然而对大部分未能达到完全反应的患者其组

织学反应并不完全相同,与预后的相关性缺乏足够的证据。2003 年英国阿拉伯丁大学的两位病理学家 Iain D. Miller 和 Simon Payne 对 176 名患者进行实验研究^[25],患者均接受了多模式治疗,包括新辅助化疗、手术、放疗和激素治疗,并对其进行至少 5 年的随访,提出针对乳腺癌 NAC 治疗的 Miller and Payne 组织学分级。主要根据治疗导致肿瘤细胞的减少将治疗反应分为 5 个等级(表 3)。其中 Grade 1-4 为病理不完全反应(pPR),Grade 5 为病理完全反应(pCR),而残存的导管原位癌(DCIS)应归为完全反应。本研究同时指出化疗后细胞的减少可能并不表现为肿瘤体积的减小,临床评价中的疾病稳定可能病理检查表现为 pCR^[25]。作者利用该标准分析了病理反应与无病生存率和总生存率的关联,Grade 5 组 5 年总生存率为 100%,Grade4 和 Grade 3 组 5 年总生存率为 74 %-81 %,Grade2 和 Grade 1 组 5 年总生存率为 60 %-63 %,统计分析有明显的差异,无病生存率也有相似的表现。而此分级标准也存在一些不足之处,其分级仅基于 NAC 后肿瘤细胞数量的减少这一项变化,并未考虑肉眼或显微镜下的肿瘤体积变化以及 NAC 后肿瘤细胞内和细胞间的变化。

表 3 Miller-Payne 治疗反应评价标准
Table 3 The Miller-Payne criteria for therapeutic response evaluation

Classification	Classification criteria
Primary site response	
Grade 1	No change or some alteration to individual malignant cells but no reduction in overall cellularity
Grade 2	A minor loss of tumour cells but overall cellularity still high; up to 30 % loss
Grade 3	Between an estimated 30 % and 90 % reduction in tumour cells
Grade 4	A marked disappearance of tumour cells such that only small clusters or widely dispersed individual cells remain; more than 90 % loss of tumour cells
Grade 5	No malignant cells identifiable in sections from the site of the tumour; only vascular fibroelastotic stroma remains often containing macrophages. However, ductal carcinoma in situ (DCIS) may be present
Axillary LN response	
N-A	True axillary LN negative
N-B	Axillary LN positive and no therapeutic effects
N-C	Axillary LN positive but evidence of partial pathologic response
N-D	Initially axillary LN positive but converted to LN negative after NAC

2.4 日本乳腺癌协会乳腺癌治疗反应组织学评价标准

2001 年日本乳腺癌协会(JBCS)提出了新的乳腺癌治疗反应组织学评价标准(简称 JBCS 标准),后经三次修订,最终形成 2007 版 JBCS 标准(表 4)^[26]。该标准不仅考虑残余癌细胞的数量变化,同时特别强调肿瘤 NAC 前后体积变化以及肿瘤组织和间质的形态学改变。病理反应评价仅评估浸润区的组织学改变,如果残留有导管原位癌成分应给予描述,不影响 Grade 3 级别的评定,对于淋巴结转移灶应按常用的淋巴结转移标准进行报告,粗针穿刺组织或肿块切除标本不能用来评估最终的反应,评估为 Grade 3 时,必须多取材,检测多张切片,如果反应程度在 2 个等级之间,应选择低级别者。

有研究采用 JBSC 标准回顾性分析了 370 例接受 NAC 的

乳腺癌肿瘤病理反应^[27],结果显示,Grade 3 的 5 年总生存率为 77 %,Grade 2 5 年总生存率为 68 %,Grade1b 的 5 年总生存率为 58 %,Grade 1a 的 5 年总生存率为 68 %,Grade 0 的 5 年总生存率 52 %。虽然 JBCS 标准未将淋巴结转移情况综合列入其体系中,可能造成 NAC 反应评估不够全面准确,但目前该标准仍是一种较为具体可靠、操作性强、标准明确的 NAC 反应评价体系,国内外多项研究及药物临床试验中采用了 JBCS 标准^[28-30]。

备注:轻度改变指癌细胞改变从轻微的变性到仍能存活的程度(包括癌细胞胞浆空泡形成、胞浆嗜酸性增强、胞核肿胀等);明显改变指肿瘤细胞明显的变性到几乎不能存活的死亡程度(包括液化、坏死和癌细胞消失)。

表 4 日本乳腺癌协会乳腺癌治疗反应组织学评价标准
Table 4 The JBCS criteria for histologic evaluation of therapeutic response

Classification of pathological response	Classification criteria
No response	Almost no change in cancer cells after treatment
Grade 1	Slight response
1a Mild response.	Mild changes in cancer cells regardless of the extent, and/or marked changes in less than one-third of cancer cells
1b Moderate response	Marked changes in one-third or more but less than two-thirds of cancer cells
Grade 2	Marked response
2a High grade changes	Marked changes in two-thirds or more of tumor cells with apparent remaining cancer cells
2b Extremely high grade	Marked changes approaching a complete response with only a few remaining cancer cells
Grade 3 Complete response	Necrosis and/or disappearance of all tumor cells, and/or the replacement of cancer cells by granulation and/or fibrosis.

Remarks: Mild changes indicate slight degenerative changes in cancer cells to the degree that the cancer cells could survive (including the cancer cells with vacuolation of cytoplasm, eosinophilic cytoplasm, swelling of nuclei, etc.). Marked changes indicate marked degenerative changes in cancer cells to a degree of destruction that the cancer cells could barely survive (including liquefaction, necrosis, and disappearance of the cancer cells).

2.4 NSABP评价体系

NSABP 在其乳腺癌治疗研究中采用了独特的病理评估标准^[19,20],对 NAC 后获得临床完全缓解的患者其病理反应分为两类 pCR(病理完全缓解)--手术切除标本经病理检查无浸润性癌成分 pINV(病理残余浸润性癌)--组织学上有任何一种程度的浸润性癌。并将两者的总生存率做了比较,达到 pCR 者 9 年总生存率为 85%,而 pINV 患者的 9 年生存率是 73%,其 9 年无病生存率分别为 75%和 58%。由于此分级标准仅应用于临床完全缓解的患者,而在临床工作中大部分患者未能取得临床缓解,极大的限制其在病理评估中的广泛应用。

2.4 其它病理学评价体系

随着 NAC 治疗的广泛应用及由于准确可靠的病理反应评价标准的缺乏,多个乳腺癌研究组织制定了病理反应评价标准。如东京国立癌症中心研究所按照胃癌的一般评价标准将乳腺癌 NAC 治疗病理反应结果分为^[31] (1)Tef 0:无反应 (2)Tef 1a:变性或坏死的癌细胞少于 1/3 (3)Tef 1b:1/3≤ 变性或坏死的癌细胞≤ 2/3 (4)Tef 2:存活的癌细胞少于 1/3 (5)Tef 3:癌组织完全消失或被纤维组织代替。Chevallier B 等将病理反应分为四个等级^[32] (1)完全反应:肉眼或显微镜下观察肿瘤消失 (2)次一级反应:残余导管原位癌且无侵袭性病变 (3)残留病变:残留侵袭性病变伴有基质改变 (4)无明显反应。Sataloff DM 等也将其分为四个等级^[33]:完全或近乎完全的治疗反应,≥50%至接近完全的治疗反应;明显但小于 50%的治疗反应;无反应。Honkoop AH 等将病理反应分为大、小残留病灶两大类^[34],前者又可分为肉眼可见的和显微镜下才可见两类,后者可分为病理完全反应(原发灶和腋窝淋巴结均未查到残余癌)和病理显微反应(肉眼观察无病灶,显微镜下可见散在病灶)。另外, Kuerer HM 等将肿瘤化疗后病理反应分为三类^[35]:无残余肿瘤、残余肿瘤<1 cm³和残余肿瘤>1 cm³。

虽然有如此多的病理反应评价标准,乳腺癌 NAC 病理反应评价中仍存在许多问题。导管内原位癌是归为完全反应还是部分反应,对残余肿瘤的分类标准不统一,能否结合淋巴结内残余肿瘤及远处转移制定更完善的病理反应评估标准,评价标

准是否可用于所有类型的肿瘤。这些问题的解决仍需要大量的病例研究证实。

3 小结与展望

新辅助化疗已成为乳腺癌治疗的一种常规治疗手段,NAC 效果及时准确的评价可以为患者提供充分有效的治疗,减少不必要的治疗对机体的损害,并可及时调整治疗方案,减少长时间接受不敏感的治疗,而且可以指导术后治疗方案的确立。目前 NAC 反应检查方法主要有体检触诊、影像学、功能影像学以及病理学检查等。体检触诊、超声、钼靶 X 线等检查简单方便且无创伤,多联合用于乳腺癌体积的检测。功能影像学检查可较早发现乳腺癌 NAC 后肿瘤组织生长和代谢变化,有望成为一种新的可靠的 NAC 反应评估方法。病理学检查仍为 NAC 反应评价的金标准,可明确肿瘤大小、识别肿块中的纤维瘢痕组织、明确淋巴结有无转移癌等,使得评价结果更加客观和准确。临床评价体系具有灵活方便、早期检测等优势,在临床工作和试验中广泛应用。随着功能影像学的发展和相关临床试验的完善,可能会出现多种功能影像学评价体系,将为乳腺癌 NAC 及术后治疗提供更为客观准确及时的信息。病理学评价体系虽未形成完全一致的标准,但其客观准确性是其它评价体系无可代替的,根据大量的临床试验结果制定更为完善的病理反应评价体系,将有助于更加准确客观指导乳腺癌的治疗,延长患者总体生存期和无病生存期。

参考文献(References)

- [1] 赵平,陈万青, 2009 中国肿瘤登记年报[M]. 2010,北京:军事医学科学出版社
Zhao Ping, Chen Wan-qing. China tumor register annuals [M]. 2010, Beijing. Military Medicine Science Publishing
- [2] Frei E. Clinical cancer research: an embattled species[J]. Cancer, 1982, 50(10): 1979-1992
- [3] Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(10): 869-874
- [4] 韩芸蔚, 温绍艳, 刘伟, 乳腺癌新辅助化疗的临床评价方法解析[J].

- 中国肿瘤临床,2011,38(7):415-418
- Han Yun-wei, Wen Shao-yan, Liu Wei. Clinical Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer, Chinese Clinical Cancer, 2011,38(7):415-418
- [5] 牟鹏,厉红元.乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011,18(9):1011-1016
- [6] Mou Peng, Li Hong-yuan. Advances of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2011,18(9):1011-1016
- [7] Chagpar AB, Middleton LP, Dempsey P, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Ann Surg, 2006,243(2): 257-264
- [8] 吴世凯,孙冰,宋三泰.乳腺癌新辅助化疗疗效评价方法的比较[J]. 中国肿瘤杂志, 2009,31(10):783-785
- Wu Shi-kai, Sun Bing, Song San-tai, Comparison of response evaluation methods of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. Chinese Cancer Journal,2009, 31(10):783-785
- [9] Roubidoux MA, Fowlkes JB, Bartz B, et al. Sonographic evaluation of early-stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy[J]. J Ultrasound Med, 2005, 24(7): 885-95
- [10] Wilczek B, Bergh J, Larsson SA, et al. Early assessment of neoadjuvant chemotherapy by FEC-courses of locally advanced breast cancer using ^{99m}Tc -MIBI[J]. Acta Radiol, 2003,44(3): 284-287
- [11] Dalus K, Rendl G, Pirich C, et al. FDG PET/CT for monitoring response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010,37(10): 1992-1993
- [12] Bhattacharyya M, Carpenter R, Vinnicombe S, 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
- [13] Akazawa K, Tamaki Y, Taguchi T, et al., Preoperative evaluation of residual tumor extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast J, 2006, 12(2): 130-137
- [14] Bahri S, Chen JH, Mehta RS, et al. Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(6): 1619-1628
- [15] Hayward JL, Rubens RD, Carbone PP, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. A project of the programme on clinical oncology of the International Union against Cancer, Geneva, Switzerland[J]. Eur J Cancer, 1978, 14(11): 1291-1292
- [16] Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer [J]. Cancer, 1976, 38(1): 388-394
- [17] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3) 205-216
- [18] Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria [J]. Invest New Drugs, 1992, 10(4): 239-253
- [19] Julka PK, Doval DC, Gupta, S, et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines[J]. Br J Radiol, 2008, 81(966): 444-449
- [20] 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
- [21] 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
- [22] Lee S, Kim SW, Kim SK, et al. Locoregional recurrence of breast conserving surgery after preoperative chemotherapy in korean women with locally advanced breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2011,14(4): 289-295
- [23] Cristofanilli M. Advancements in the Treatment of Metastatic Breast Cancer (MBC): The Role of Ixabepilone[J]. J Oncol, 2012, 2012(11): 203-212
- [24] Tewari MA, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Surg Oncol, 2008, 17(4): 301-311
- [25] Kaufmann M, Hortobaghy G, Goldhirsch AN, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1940-1949
- [26] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival[J]. Breast, 2003, 12(5): 320-327
- [27] Kurosumi M, Akashi-Tanaka S, Akiyama F, et al. Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version) [J]. Breast Cancer, 2008, 15(1): 5-7
- [28] Taro S, Tadahiko S, Chikako S, et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113: 307-313
- [29] Molino A, Giovannini M, Micciolo R, et al. Bone Marrow Micrometastases in Breast Cancer Patients: A Long-Term Follow-up Study[J]. Clin Med Oncol, 2008, 2:487-490
- [30] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 814-819
- [31] Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer [J]. Am J Surg, 2009,198(4): 520-525
- [32] Akashi TS, Tsuda H, Fukuda H, et al. Prognostic value of histopathological therapeutic effects and mitotic index in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 1996, 26(4): 201-206
- [33] Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate [J]. Am J Clin Oncol, 1993,16(3): 223-228
- [34] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome[J]. J Am Coll Surg, 1995,180(3): 297-306
- [35] Honkoop AH, van Diest PJ, Linn SC, et al. Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer[J]. Br J Cancer,1998,77(4): 621-626