

乳腺癌新辅助化疗的共识与争议

王海 陈盛 李俊杰 邵志敏

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032

通信作者:邵志敏, Email: zhimingshao@yahoo.com

【摘要】 新辅助化疗作为乳腺癌系统性治疗的重要组成部分,在逐渐形成各项共识的同时也引发适应证和治疗策略相关的争议。在适应证界定方面,不宜盲目遵从临床试验的结果,需明确新辅助化疗在临床实践中的目的,严格把控适应证。在治疗策略方面,应根据不同乳腺癌分子分型进行差异性选择,以新辅助化疗的疗效为导向,筛选早期疗效欠佳的人群,改进化疗策略或及早进行局部治疗。精准医学的发展能够促进药物开发,帮助个体化制定新辅助化疗方案。厘清乳腺癌新辅助化疗争议点,把控适应证并优化治疗策略,进一步提高乳腺癌患者的生存预后。

【主题词】 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 适应证; 治疗策略

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20190214-00086

Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer of consensuses and controversial perspectives

Wang Hai, Chen Sheng, Li Junjie, Shao Zhimin

Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shao Zhimin, Email: zhimingshao@yahoo.com

【Abstract】 Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is a vital part of the systemic treatment to breast cancer. With the formation of consensuses on NACT, controversial perspectives on NACT have been widely discussed, especially in the fields of indication and therapeutic strategy. To define the indication of NACT, blind obedience to the results of clinical trials is not recommended. Instead, indications of NACT should be strictly controlled based on the targets of the clinical practice. Oriented by the early effectiveness of NACT, various chemotherapy or local therapeutics for different molecular subtypes of breast cancer should be conducted to the patients with unsatisfied effect. What's more, the evolvement of precision medicine accelerates the research of drugs and helps to form an individualized NACT plan. After clarifying the controversial opinions towards NACT in breast cancer, controlling the indication and optimizing the therapeutic strategy will improve the survival of breast cancer patients.

【Subject words】 Breast neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; Indication; Treatment strategy

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20190214-00086

乳腺癌新辅助化疗的定义是指,针对初治未发现远处转移的乳腺癌患者,在手术治疗或放疗等局部治疗前进行的全身系统性化疗^[1]。20 世纪 70 年代,新辅助化疗首次应用于局部晚期乳腺癌^[2-3]。乳腺癌新辅助化疗逐渐形成以蒽环类和紫杉类药物为主的化疗方案^[4-6],新辅助化疗成为乳腺癌系统性治疗的重要组成部分。

随着时间的发展,乳腺癌新辅助化疗的目标出现新的变化趋势。传统目标主要以局部治疗需求为导向,针对有保乳需求的患者,新辅助化疗可以使肿瘤降期以利于保乳手术的实施;或针对局部晚期患者,使部分不可手术的患者获得手术的机会。并且,近年来大量相关临床研究入组了早期可手术患者,证实了新辅助化疗在这部分患者中是可行的,因此,

新辅助化疗的指征有进一步扩大的趋势,甚至有观点认为,所有需要术后辅助化疗的患者均可以乃至优选新辅助化疗^[7-8]。而各项临床研究针对不同人群,提出了多种新辅助化疗的优化方案,如何在临床工作中选择适合的化疗方案也引起广泛讨论。针对乳腺癌新辅助化疗的争议主要包括适应证的界定和新辅助化疗方案的选择。而在我国目前的临床实践中,这两方面的争议时常困扰临床医师,也成为临床中亟待解决的两项问题。

一、乳腺癌新辅助化疗适应证的界定

目前,国内外临床指南和共识对乳腺癌新辅助化疗适应证的界定仍以局部治疗为目的,认为新辅助化疗适用于Ⅱ期以上有保乳、保腋窝等要求的患者或局部晚期不可手术的患者^[1,9]。然而,随着新

辅助化疗各项临床试验入组了大量早期可手术患者,有些观点则认为,新辅助化疗能够获取肿瘤对化疗药物的敏感性,指导后续辅助治疗,新辅助治疗也能提高患者保乳和保腋窝的比例,因此,应扩大新辅助化疗的适应证,对全部有指征的患者行新辅助化疗^[7]。应当指出,对所有可手术的乳腺癌患者均直接施行手术,或对全部有辅助化疗指征的患者均进行新辅助化疗,这两个观点都是片面的。在我国目前的临床现况下,应该严格把控新辅助化疗适应证,对Ⅱ期以上有保乳、保腋窝等要求的患者或局部晚期不可手术患者进行新辅助化疗。

1. 不可盲目将新辅助化疗临床试验的入组标准作为临床实践的适应证:诚然,乳腺癌新辅助化疗的临床试验具有放大效应,能够更快到达研究终点,从而带来快速、放大的差异,获得更多阳性的试验结论,对药物的发展有积极意义。但是,乳腺癌新辅助化疗的临床试验和临床实践存在诸多方面的差异,不应将两者画上等号而扩大临床实践的适应证。

乳腺癌新辅助化疗临床试验和临床实践的不同点主要表现为以下4点:(1)目的不同:临床试验的目的是通过考量整体患者在新辅助后肿瘤缓解的比例,比较出更优的治疗方案,而临床实践则更关注个体患者在治疗后实际的生存获益;(2)人群不同:入选临床试验早期患者的比例高,尤其国外进行的新辅助化疗临床研究中,患者往往有较强的保乳需求,并且对新辅助化疗接受度高,而国内的临床实践中,新辅助化疗的患者大多为局部晚期患者,保乳需求较少;(3)治疗与管理模式不同:临床试验采取全程规范管理,完善影像学检查和病理学评估,患者依从性好,能够完成规范的新辅助化疗流程。而目前国内的临床实践缺乏规范的疗效评估,且患者流动性大,新辅助化疗的流程容易被干扰或终止;(4)药物可及性不同:临床试验中靶向药物可及性好,可以追求最大疗效,而临床实践中靶向药可及性较差,患者经济负担较重。

通过以上几点的对比,乳腺癌新辅助化疗的临床试验和临床实践在目的性、对应人群、治疗与管理模式和药物可及性等多方面存在相当大的差异。临床试验关注目标人群整体的新辅助化疗效果,快速探索新的化疗方案和化疗策略,筛选出适合不同亚型患者更优化的新辅助治疗方案;而临床实践则重视个体患者新辅助化疗的生存预后,针对每个患者选择当前最优化的新辅助治疗方案。因此,不应盲目将临床试验的入组标准作为临床实践的依据而扩

大适应证。

2. 新辅助化疗相比相同方案的辅助化疗不提高生存获益:The CTNeoBC 荟萃分析提示,经过新辅助化疗获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的乳腺癌患者,相比于使用相同方案未获得 pCR 的患者有更好的预后^[10]。据此,部分观点认为新辅助化疗能够使部分患者达到 pCR 从而提高预后;而实际上,新辅助化疗只是筛选出了对化疗敏感的部分患者,获得 pCR 的患者也能够术后辅助化疗中显著获益。目前尚无临床证据证实新辅助化疗相比辅助化疗能够改善患者生存。早期乳腺癌临床试验协作组(The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)荟萃分析回顾过去 10 项临床研究,纳入 4 756 例早期乳腺癌患者,提示新辅助化疗对比相同方案的辅助化疗在远处复发率、乳腺癌死亡率、全因死亡率中均无显著差异^[11]。所以,相比于相同方案的辅助化疗,新辅助化疗并不提高乳腺癌患者的生存获益。

3. 并非所有初诊时需要辅助化疗的患者都推荐采用新辅助化疗:Create-X 临床研究对新辅助后无病理完全缓解(non-pCR)的人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性乳腺癌患者在辅助化疗阶段加用卡培他滨,可改善 non-pCR 患者的 5 年生存率^[12]。而 KATHERINE 临床研究的初步研究结果则提示,与术后加用曲妥珠单抗相比,术后加用 T-DM1 能够提高 HER-2 阳性 non-pCR 患者的 3 年无浸润性肿瘤复发生存率^[13]。基于这些研究,部分观点认为可以将新辅助化疗作为疗效预测的平台,从而将所有需要辅助化疗的患者都进行新辅助化疗,结合新辅助化疗后疗效判断是否需要强化辅助化疗策略,改善患者预后。

尽管 Create-X 和 KATHERINE 研究以临床需求为导向,是一种可行的治疗策略,但在我国目前临床实践中,新辅助化疗仍不适用于所有需要辅助化疗的患者。一方面,这些临床研究的获益人群主要为三阴性和 HER-2 阳性的患者,药物种类也仅限于卡培他滨和 T-DM1,不足以将该临床研究的策略推广至所有乳腺癌亚型的患者,尤其是 Luminal 型的患者。另一方面,相对于辅助化疗,新辅助化疗对影像和病理评估要求更高,对临床工作所涉及的人力物力需求较高。在新辅助化疗全程中须进行多周期各类影像学的全面评估,才能帮助临床医师判定新辅助化疗疗效;同时化疗也会对肿瘤和淋巴结在组织学上产生诸多改变,需要更为精细的病理学规范化

判读^[14-16]。在我国目前的临床工作中,许多单位影像和病理评估尚不完善,若仅追求明确患者化疗效果而将新辅助化疗应用于所有需要辅助化疗的患者,则难以达到期望的治疗效果。结合以上两方面分析,不推荐将新辅助化疗推广至所有需要辅助化疗的患者。

4. 新辅助化疗降低肿瘤分期手术的安全性需审慎把控:通过术前的系统化疗,使部分乳腺癌患者局部肿块缩小,降低肿瘤分期,将不可保乳的患者转为可行保乳手术治疗的,这是乳腺癌新辅助化疗的主要目标之一。EBCTCG 荟萃分析对比新辅助化疗和辅助化疗患者的保乳率和局部复发率。65%的新辅助化疗患者和 49%的辅助化疗患者接受了保乳手术,提示新辅助化疗能够获得更高的保乳率,但是,新辅助化疗的患者也同样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^[11]。这一结果提示,新辅助化疗更高的复发率可能来源于更高的保乳率。同时应当指出的是,更高的复发率也可能与切缘评估不足相关,而术中病理等技术的应用,能够帮助外科医师较为准确地判断新辅助治疗后保乳手术的安全性,但也需要病理学科评估水平的有效支撑。此外,相关研究显示,新辅助化疗后部分乳腺癌肿块呈灶性退缩,仍有肿瘤病灶残留在退缩的组织中,给切除范围判定带来困难,不适合行保乳手术^[17]。因此,外科医师应严格把控乳腺癌新辅助化疗患者的保乳指征,审慎推荐所行术式,避免因切除范围不足而导致局部复发。

除了降期保乳,降期保腋窝也是乳腺癌新辅助化疗患者的目的之一^[9]。前瞻性研究证实,术前对阳性淋巴结进行标记、术中采用双示踪方法检测 ≥ 3 枚前哨淋巴结活检时,假阴性率可以降到 10% 以下,由此我们认为该策略可以作为新辅助化疗降期后腋窝前哨淋巴结评估的推荐方法,同时认定对于新辅助治疗后前哨淋巴结阳性的患者需行进一步行腋窝淋巴结清扫手术^[18-20]。但应当指出的是,免除腋窝淋巴结清扫术须在严谨完善的临床评估条件下进行,而在目前临床实践中,我国大多数中心还未常规标记阳性淋巴结,并非常规采用双示踪方法检测前哨淋巴结。同时,免除腋窝淋巴结清扫术的腋窝长期局部控制情况也有待进一步的临床研究支持。当前新辅助治疗后的降期保腋窝手术在我国尚未成熟开展,以此作为新辅助化疗的目的需更为谨慎。

综上所述,尽管新辅助临床试验在快速探索化

疗方案效果等方面具有显著的优势,也取得了令人振奋的疗效和生存数据,但目前仍不足以体现新辅助相比于辅助化疗在早期可手术乳腺癌患者中的优势。相反,新辅助化疗不提高患者生存预后,对影像学 and 病理学的评价需求较高,并且新辅助化疗降期保乳可能提高局部复发的风险。因此,仍应以实际的临床需求为导向,明确新辅助化疗的目的,不应该盲目扩大指征。

二、乳腺癌新辅助化疗策略的优化

为了改善乳腺癌患者预后,临床医师在新辅助化疗中时常面临着治疗策略的选择,针对不同病理分型的患者,该如何有针对性地制定新辅助化疗策略?对于早期疗效不佳的患者,应根据疗效更换化疗方案,还是尽早终止新辅助化疗进行局部治疗?如何在精准医学技术的指导下进一步优化新辅助化疗策略?这一系列关于新辅助策略优化的问题引起广泛地讨论与争议。

1. 基于分子分型的新辅助化疗策略:分子分型的差异化选择:在精准医学的背景下,乳腺癌的分子分型不仅与新辅助化疗的方案相关,也决定了不同治疗方案的敏感性和患者的预后^[21]。The CTNeoBC 临床试验指出,对于不同分子分型的乳腺癌,病理完全缓解率的预后意义不一致且有局限性。HER-2 阴性的 Luminal 型乳腺癌患者总体预后较好,其中 non-pCR 患者的预后也不差,提示后续的内分泌治疗可能发挥关键性的作用。而对于 HER-2 阳性和三阴性乳腺癌的患者,pCR 患者的预后显著好于 non-pCR 患者,non-pCR 患者往往对后续的治疗亦不敏感,所以病理完全缓解率能够作为这两类乳腺癌的预后参考信息之一^[10]。因此,针对非 Luminal 型患者,新辅助策略的优化显得尤为关键。

HER-2 阳性和三阴性乳腺癌由于肿瘤生物学性质的不同,在新辅助化疗中需要应用不同的优化策略。HER-2 阳性乳腺癌新辅助化疗的高病理完全缓解率主要来源于靶向治疗,而增加靶向药物可以进一步提高这部分患者的病理完全缓解率^[22-23]。例如 NeoALTTO 临床研究中,在曲妥珠单抗基础上加用拉帕替尼能够将病理完全缓解率从 30% 提高至 51%^[22]。因此,在面对 HER-2 阳性乳腺癌患者的新辅助化疗中,应筛选出能从双靶向或多靶向治疗中获益的人群,增加靶向药物应用,尽可能争取 pCR。而三阴性乳腺癌在本质上是多种三阴性乳腺癌亚型的组合,各个亚型对新辅助化疗的反应差异性较大^[24]。此外,单细胞测序也证实,三阴性乳腺

癌在新辅助化疗前已存在耐药性突变,并通过化疗选择重编程表达耐药性,初始治疗耐药的三阴性乳腺癌对后续治疗也存在耐药的可能性较大^[25]。在现有临床实践中,还不足以针对每例患者精确地判断三阴性乳腺癌亚型和可能敏感的药物,所以对于新辅助化疗初期筛选出预期耐药的三阴性乳腺癌患者,进行及早的局部干预是较为合理的选择。

2. 基于疗效评估的新辅助化疗策略:关注 non-pCR 人群:根据各类分子分型制定规范的新辅助化疗策略,对于治疗效果良好的患者应推荐完成化疗周期,降低肿瘤负荷进而达到 pCR。而为了提高整体患者的生存预后,更应该早期筛选并关注新辅助化疗后 non-pCR 的人群。只有针对这部分人群优化治疗策略,才能够提高总体人群的生存,而可供选择的治疗思路包括改变化疗方案和尽早施行局部治疗。

改变化疗方案。对于新辅助化疗结束后 non-pCR 的患者,在辅助阶段强化化疗可以改善少部分人的预后^[12]。而对于新辅助化疗早期疗效欠佳的患者,Aberdeen 大学临床研究发现这部分患者是初始环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松龙治疗反应欠佳的人群,换用多西他赛后仅 1.8% 的患者达到 pCR^[26]。相似的,GeparTrio 临床研究则证实对于初始多西他赛+多柔比星+环磷酰胺方案疗效不佳的患者,换用无交叉耐药的长春瑞滨+卡培他滨方案或延长新辅助化疗周期并不能提高 pCR 率,但却能改善患者生存预后^[27-29]。因此对于新辅助化疗疗效不佳的患者,进一步更换、增加化疗是可行的,然而强化的化疗无需限定于新辅助治疗阶段,因为无论在新辅助还是辅助阶段强化的化疗都可以改善患者的整体预后。

把握局部治疗时机,尽早开展局部治疗。转化医学研究构建动物体内模型显示,在新辅助化疗的作用下肿瘤转移微环境结构增多,可能增加化疗后残余肿瘤的转移风险^[30]。此外,新辅助化疗的不良反应和患者较长带瘤时间的焦虑心理也不可忽视。而在临床实践中,若对新辅助化疗无效的患者继续完成原先既定的新辅助方案抑或换用其他化疗方案,均会使手术延误 3~6 个月,并使 3% 左右的患者因远处转移失去手术的机会^[29]。因此,针对部分早期新辅助化疗效果欠佳的患者,应该定期随访评价,把握局部治疗的时机,及早考虑施行手术等局部治疗。

3. 精准医学时代的新辅助化疗策略:新思路与

新方向:随着精准医学技术的发展,新辅助化疗的策略在原先的基础上拓展出新的思路与方向。基于严谨的临床试验与精准医学探索,新型化疗与靶向治疗的药物能够迅猛发展,个体化制定新辅助方案也得以实施。例如 I-SPY2 作为肿瘤治疗新药物的试验平台成立于 2009 年,并纳入多中心共同开展乳腺癌新辅助治疗试验。9 年期间,数以千计的患者进入 16 个研究组,包括来那替尼在内的多种新型药物已获得较好的临床治疗效果,有望进一步改善乳腺癌新辅助化疗患者的生存预后^[31]。

精准医学检测能够在新辅助化疗的各个阶段为临床实践提供指导信息,辅助制定个体化治疗方案。在新辅助化疗前,精准医学检测能够预测患者对药物的敏感信息,选取适合该患者的高敏治疗方案。在新辅助化疗进行过程中及时进行精准医学检测评估,能够帮助临床医师权衡改变治疗策略。而对于新辅助化疗后 non-pCR 的患者,精准医学检测能够提示是否需要后续的加强治疗。

复旦大学附属肿瘤医院前期研究显示,TEKT4 基因的胚系突变能够介导乳腺癌患者对紫杉类药物耐药,且与更差的生存预后相关^[32]。基于这项研究成果,复旦大学附属肿瘤医院设计自主随机前瞻性研究,在新辅助化疗前结合精准医学检测结果,比较紫杉醇联合表柔比星与长春瑞滨联合表柔比星新辅助治疗 TEKT4 基因变异型局部进展期(Ⅱb~Ⅲc)HER-2 阴性乳腺癌的有效性、安全性,推动紫杉耐药的 HER-2 阴性乳腺癌患者新辅助化疗方案改进。

三、总结与展望

乳腺癌新辅助化疗经过几十年的发展,形成各项共识的同时也伴随一系列争议点的产生。临床实践中须明确新辅助化疗的需求和目标,以实践为基础,不能盲目遵从临床试验的结果,审慎把控新辅助化疗的适应证。通过早期筛选新辅助化疗效果欠佳的人群,根据不同分子分型,结合精准医学技术及时调整或优化治疗策略,改善乳腺癌新辅助化疗患者的疗效及生存预后。

在乳腺癌新辅助化疗的研究过程中,应从临床实践的目的出发,聚焦新辅助化疗争议内容,开发新的治疗方案或明确更适合的治疗策略。在新辅助化疗早期完善评估方法,更加准确地筛选疗效欠佳的患者,从而在新辅助化疗过程中针对性地优化治疗方案和策略。同时也需要重视精准医学检测在乳腺癌新辅助化疗中的全程应用,发挥精准医学对临床实践的指导作用,结合精准检测信息选择治疗方案,

实现个体化精准新辅助化疗, 进一步提高治疗疗效并改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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(9): 695-760. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004. Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Chinese Anti-Cancer Association guidelines in breast cancer(version 2017)[J]. Chin Oncol, 2017, 27(9):695-760. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
- [2] Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (ⅢA-ⅢB)[J]. Cancer, 1988, 61(10):1977-1982. DOI:10.1002/1097-0142(19880515)61:10<1977::aid-cnrc2820611008>3.0.co;2-n.
- [3] Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer[J]. Cancer Res, 1987, 47(14): 3889-3894.
- [4] 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]. J Clin Oncol, 1997, 15(7):2483-2493. DOI:10.1200/jco.1997.15.7.2483.
- [5] 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.
- [6] 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]. J Clin Oncol, 2008, 26(5):778-785. DOI:10.1200/jco.2007.15.0235.
- [7] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, 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. DOI:10.1093/annonc/mdm201.
- [8] Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, et al. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA[J]. Hum Pathol, 2004, 35(7):781-784. DOI:10.1016/j.humpath.2004.02.006.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer (Version 2.2018)[EB/OL]. [2019-01-14]. <http://www.nccn.org>.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Geyer CE, Jr Huang, Mano MS, et al. Phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive early breast cancer with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy including trastuzumab; Primary results from KATHERINE[C]. 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX., 2018.
- [14] 吴艳艳, 彭玉兰. 乳腺癌新辅助化疗的影像学评价[J]. 临床超声医学杂志, 2010, 12(4):258-261. DOI:10.3969/j.issn.1008-6978.2010.04.013. Wu YY, Peng YL. Imaging evaluation of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. J Ultras Clin Med, 2010, 12(4):258-261. DOI:10.3969/j.issn.1008-6978.2010.04.013.
- [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, (4):232-236. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.04.004. Yang WT, Bu H. Expert consensus on pathological diagnosis to breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Chin J Pathol, 2015, (4):232-236. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.04.004.
- [16] 张斌, 张强, 赵林, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效的评价及影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(11):867-870. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2006.11.017. Zhang B, Zhang Q, Zhao L, et al. Assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Chin J Oncol, 2006, 28(11):867-870. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2006.11.017.
- [17] El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, 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. DOI:10.1007/s005950050054.
- [18] 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.
- [19] 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. DOI:10.1016/s1470-2045(13)70166-9.
- [20] Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Br J Surg, 2010, 97(8):1226-1231. DOI:10.1002/bjs.7073.
- [21] 牛海飞, 魏丽娟, 连镇, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效与分子分型和预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(3):190-196. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.03.006. Niu HF, Wei LJ, Lian Z, et al. Association between efficacy and molecular subtypes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Chin J Oncol, 2016, 38(3):190-196. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.03.006.
- [22] 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. DOI:10.1016/s0140-6736(11)61847-3.
- [23] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70336-9.
- [24] Echavarria I, Lopez-Tarruella S, Picornell A, et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to lehmman's refined classification[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(8):1845-1852. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-17-1912.
- [25] Kim C, Gao R, Sei E, et al. Chemoresistance evolution in triple-negative breast cancer delineated by single-cell sequencing[J]. Cell, 2018, 173(4):879-893.e813. DOI:10.1016/j.cell.2018.

- 03.041.
- [26] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(6):1456-1466. DOI: 10.1200/jco.2002.20.6.1456.
- [27] von Minckwitz G, Minckwitz JB, Costa S, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients-results of the gepartrio trial[C]. Thirty-Fourth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, 2011.
- [28] von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(8):552-562. DOI:10.1093/jnci/djn089.
- [29] von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(8):542-551. DOI:10.1093/jnci/djn085.
- [30] Karagiannis GS, Pastoriza JM, Wang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(397):eaan0026. DOI:10.1126/scitranslmed.aan0026.
- [31] Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1513750.
- [32] Jiang YZ, Yu KD, Peng WT, et al. Enriched variations in TEK4 and breast cancer resistance to paclitaxel[J]. Nat Commun, 2014, 5:3802. DOI:10.1038/ncomms4802.
- (收稿日期:2019-02-14)

· 病例报告 ·

眼眶原发性恶性周围神经鞘膜瘤一例

王业青 王锐 时代 陆宽 金丹 徐亮 范国华 沈钧康 龚建平 钱铭辉

苏州大学附属第二医院影像科 215004

通信作者:徐亮, Email: xl7415@163.com

【主题词】 恶性周围神经鞘膜瘤; 眼眶; 转移

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200428-00386

Primary malignant peripheral nerve sheath tumor in left orbit: a case report

Wang Yeqing, Wang Rui, Shi Dai, Lu Kuan, Jin Dan, Xu Liang, Fan Guohua, Shen Junkang,

Gong Jianping, Qian Minghui

Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: Xu Liang, Email: xl7415@163.com

【Subject words】 Malignant peripheral nerve sheath tumor; Orbit; Metastasis

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200428-00386

患者女,90岁,因发现左眼上睑内眦部肿物4个月余入院。患者于2019年4月10日发现左眼上睑内眦部肿物,约黄豆大小,无红肿、疼痛,未给予特殊处理。肿物逐渐增大,出现触痛,遂于2019年8月12日我院眼科就诊。患者既往无神经纤维瘤病史、放射性接触史和恶性肿瘤史。入院专科检查:右眼视力0.15,左眼视力0.1,左眼上睑内上方及眉弓部触及鸡蛋大小肿物,质硬,伴压痛,活动度差,侵及眶内,上眼睑下垂,左眼球外转和内转稍受限,双眼晶状体混浊,余正常。眼眶CT检查示,左眶内上内侧软组织肿块,宽基底附着于左眶内侧壁及额骨,对侧缘呈分叶状,病灶累及左侧上斜肌并与上直肌、内直肌分界不清,局部眼球壁轻度受压,骨窗示邻近骨质未见明显破坏;增强CT扫描示,病灶边缘和内部分隔强化明显呈花环样,考虑恶性病变(图1)。患者2019年8月19日于全身麻醉下行左眼眶肿物切除术,术中见左眶内侧壁暗红色肿物,质韧,大小约5 cm×3 cm,肿物深入眶内,与左眶内侧壁、内直肌和上直肌分界不清,对肿物进行分离并

分次切除。手术顺利,术后予抗感染、止痛和补液等对症治疗。病理检查示,光镜下见肿瘤细胞呈梭形,细胞束状排列,胞质嗜酸性,界限不清,核深染呈长梭形、波浪状,核分裂象多见。免疫组化示,S-100(+),Vimentin(+),p53(部分+),Ki-67(+,40%),CD34(血管+),CD99(+),SMA(-),EMA(-),NSE(-),Desmin(-),CKpan(-),CK8/18(-),Bcl-2(-),STAT6(-)。患者诊断为(左眼眶)恶性周围神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)。患者术后恢复良好,病情稳定,建议其进一步行放疗,患者拒绝,于2019年8月27日出院。随访至2020年3月25日,患者状况良好。

讨论 MPNST是来源于周围神经系统或向周围神经鞘膜分化的一种软组织肉瘤,发病率极低,约为0.001%^[1],患者发病年龄为18~90岁,平均发病年龄约47岁,男性和女性发病率无显著差异,多发生于躯干和四肢,发生于头颈部较为少见^[2]。2004—2015年美国国家肿瘤数据库显示,2 858例