

# 浙江省乳腺癌新辅助治疗专家共识(2018)

浙江省医学会外科学分会

浙江省医师协会乳腺肿瘤专业委员会

**摘要:**乳腺癌新辅助治疗是局部晚期乳腺癌和可手术乳腺癌的重要治疗方式。乳腺癌新辅助治疗临床诊治尽管已取得很多进展,但仍然面临诸多争议,有必要对乳腺癌的新辅助治疗形成共识。在结合 2018 年的共识投票基础上,综合新辅助治疗的研究结果,浙江省医学会外科学分会和浙江省医师协会乳腺肿瘤专业委员会联合发布《浙江省乳腺癌新辅助治疗专家共识(2018)》。共识结合了理论与实践,针对乳腺癌新辅助治疗的适应证与意义、新辅助治疗的评估、新辅助治疗的方案和新辅助治疗完成后的局部区域治疗四个方面进行原则性总结并详细阐释,同时附以共识投票结果,以期更好地指导乳腺癌的新辅助临床诊治。

**关键词:**乳腺肿瘤/治疗,新辅助;卫生信息管理

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)04-0277-16

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B001

## Expert Consensus on Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer in Zhejiang Province(2018)

Zhejiang Society of Surgery, Zhejiang Medical Association

Breast Tumor Professional Committee, Zhejiang Medical Doctors Association

**Abstract:** Neoadjuvant therapy is important for both locally advanced and operable breast cancer. Although there have been a lot of progress in neoadjuvant treatment, but still many controversies exist. It is necessary to form a principled and standardized consensus on breast cancer neoadjuvant treatment. In order to better guide and regulate the neoadjuvant clinical diagnosis and treatment of breast cancer, Zhejiang Society of Surgery, Zhejiang Medical Association and Breast Tumor Professional Committee, Zhejiang Medical Doctors Association jointly established "Expert Consensus on Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer in Zhejiang Province (2018)", based on the consensus of the vote in 2018 and research results of neoadjuvant treatments. The consensus combines theory and practice, summarizes and elaborates in principle the indications and significance of neoadjuvant therapy for breast cancer, the evaluation of neoadjuvant therapy, the neoadjuvant therapy scheme and the local regional treatment after the completion of neoadjuvant therapy. Meanwhile, the consensus voting result is attached.

**Subject words:** breast neoplasm/therapy, neoadjuvant; health information management

乳腺癌新辅助治疗的定义是指未发现远处转移的乳腺癌患者在计划的手术治疗或手术加放疗的局部治疗前,以全身系统性治疗作为乳腺癌的第一步治疗<sup>[1-3]</sup>。根据此定义,不计划行局部治疗,随后事实上不论有无局部治疗,其初始的全身治疗都不是新辅助治疗。乳腺癌新辅助治疗包括可手术乳腺癌和局部晚期乳腺癌的术前治疗,其中局部晚期乳腺癌的术前化疗也被称为诱导化疗,所有这些治疗都在初始进行,所以又称初始系统治疗。当前,乳腺癌的新辅助治疗已经取得很大进展,但在临床实践中依

然存在诸多争议。自 2013 年以来,“中国乳腺癌治疗理念论坛”一直致力于形成新辅助治疗共识,多次举行专家共识投票。通过对近几年新辅助治疗研究的文献复习,结合 2018 年的专家投票结果,浙江省医学会外科学分会和浙江省医师协会乳腺肿瘤专业委员会联合发布 2018 版浙江省乳腺癌新辅助治疗专家共识,以期更好地指导乳腺专科医师进行乳腺癌新辅助治疗临床实践。

## 1 新辅助治疗的适应证与意义

● 乳腺癌新辅助治疗应由以外科为主的高水平多学科团队进行评估、诊断、策略制定、治疗等全

**通信作者:**杨红健,科主任,教授,主任医师,硕士;浙江省肿瘤医院乳腺外科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);  
E-mail: yhjzlyy@163.com

**收稿日期:**2019-03-01

程全方位管理。应鼓励患者参加高质量的新辅助治疗临床试验。

● 对于局部晚期乳腺癌,新辅助治疗是标准的初始治疗。

● 对于可手术乳腺癌,新辅助治疗不仅适合于需要降期保乳的患者,也适合于具有辅助系统性治疗适应证的患者,但更应结合分子分型进行治疗模式的选择。

● 新辅助治疗可使不可手术乳腺癌转变为可手术乳腺癌,可显著提高保乳率,可能降低腋窝淋巴结清扫率;新辅助治疗具有潜在的提高生存的可能性。

● 新辅助治疗较辅助治疗在某些亚型中(如HER-2阳性型和三阴性型)可能更具有疗效优势和生存获益,近期理想疗效如病理完全缓解(pCR)或残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)评分0~I,可能无须在标准辅助治疗基础上继续加强治疗,未达pCR(non-pCR)或RCB II~III的患者通过追加辅助治疗转化为远期生存获益是可能的。

● 新辅助治疗是动态的过程,通过治疗获得的临床及分子生物学反馈信息(中期及结束后的疗效评价)可改变新辅助治疗本身或术后辅助治疗策略,这有可能成为改善无病生存(DFS)和总生存(OS)的关键。

20世纪80年代,人们开始认识到全身系统性治疗对乳腺癌来说至关重要,该认识同时也开启了乳腺癌新辅助治疗的研究。Fisher等<sup>[4]</sup>在提出乳腺癌是全身性疾病理论的时候已用动物实验来证明如果存在临床或亚临床转移灶时,早期切除原发灶可能导致转移灶的增殖效应,而将系统治疗(化疗)提前有可能抑制这种效应从而改善临床疗效。同一时期,其他实验室中也获得了类似的研究结果,即:残余肿瘤加速增殖无论在何种治疗、何种残留形式中均是存在的;动物实验中,手术切除原发肿瘤显著地促进残余肿瘤进入指数增殖期,利于化疗的指数杀灭作用,但在化疗不敏感或耐药情况下则更加速残余肿瘤的进展;临床II或III期肿瘤通常位于肿瘤生长平台期,增殖速度降低,不利于化疗的指数杀灭作用,但如化疗敏感则能逐步降低外周肿瘤负荷直至手术切除显性肿瘤达到全身完整切除(R0)状态;因此,这些先验者们认为,肿瘤由可治愈状态到不可治愈状态(出现临床远处转移灶)的转变非常快,为了避

免进一步的药物抗性产生,治愈性的药物治疗最佳的开始时机就是在获得组织病理诊断的时候<sup>[5,6]</sup>。临床IV期肿瘤被认为同时存在临床与亚临床远处转移灶,因而原发灶和区域病灶的手术可能是非必要的,甚至具有潜在危害性<sup>[6]</sup>。伴随着对乳腺癌转移认识的进一步深入,局部晚期乳腺癌(LABC)被认为是具有高危远处转移风险的病例,但同时具备治疗后全身R0的可能性。此种推论在生存分析中已被证实,LABC是处于早期乳腺癌和不可治愈乳腺癌的过渡,尽早的系统治疗将有助于解决手术后残余病灶加速增殖问题和耐药问题。

历史上只有有限的临床试验比较了新辅助化疗与术后化疗在LABC中的生存差异,Pierrga和Semiglazov的结果提示了新辅助化疗在生存方面均有优势,但另外一些研究并未能提示两者有明显生存差异。系统分析发现新辅助治疗在LABC中的应用是基于理论、提高可手术率、增加保乳率和部分生存获益的结果,因而奠定了新辅助治疗在LABC的优先策略地位<sup>[7,8]</sup>。

对于可手术乳腺癌,NSABPB-1827、10902、CTNeoBC和EBCTCG荟萃分析均显示了新辅助治疗可以增加保乳率,以及在部分亚型中使pCR转化为生存优势<sup>[9-12]</sup>。从NSABPB-18的长期随访可以看到,虽然新辅助化疗组与辅助化疗组比较没有获得差异有统计学意义的DFS和OS,但中位随访8.5年时年龄<50岁亚组新辅助化疗中存在一定的生存获益趋势(DFS:HR=0.85,OS:HR=0.81)。由于该早期开展的研究设计中内分泌治疗是相同的,而激素受体状态未知,因此可以推测年龄、ER/PR可能是影响新辅助化疗vs辅助化疗的生存优势的重要因素<sup>[10]</sup>。

尽管未能有高级别的前瞻性证据提示新辅助治疗较辅助治疗可以明确改善可手术乳腺癌的生存,但是,基于乳腺癌分型进行分类治疗的时代,近期美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)公布的荟萃分析再次证实新辅助治疗达到pCR与提高无事件生存(EFS)和OS的密切相关性,尤其是在三阴性和HER-2阳性亚型中;更应注意到的是,新辅助治疗与辅助治疗的本质区别在于,新辅助治疗可以根据中期疗效或新辅助治疗结束后术后的病理疗效评估调整治疗方案。已有多项基于疗效评估的策略转换研究结果显示了新辅助治疗有可能提高乳腺癌患者

的短期疗效和长期生存。TAX301 研究提示对于局部晚期乳腺癌,通过中期疗效评价调整方案(序贯多西他赛),可使 50%左右的无反应者转变为有反应者,在治疗反应者中沿用原有效方案 CVAP (环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+泼尼松)虽可获得不错的疗效,但改为序贯多西他赛获益更显著,且可能出现生存获益( $P=0.05$ );GeparTrio 研究基于中期疗效分析调整新辅助治疗方案的 III 期随机对照临床研究,符合入组标准的乳腺癌患者先接受 2 个周期的 TAC 方案(多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺)新辅助化疗,如果患者获得 CR/PR(有效者),随机分组再行 4 个周期或 6 个周期的 TAC 方案治疗<sup>[13]</sup>。如果 2 个周期 TAC 方案后疗效为 SD(无效者),则随机分组给予 4 个周期 TAC 方案或 4 个周期 NX (长春瑞滨+卡培他滨)。研究的主要目的为比较有效者与无效者的缓解率,次要目的为比较传统的新辅助化疗策略(conventional arm)与疗效引导策略(response-guided arm)治疗的 DFS 和 OS。1390 例 TAC 有效患者被随机分为 TAC×4 个周期或 TAC×6 个周期组;622 例无效患者被随机分为 TAC×4 个周期或 NX×4 个周期组。HER-2 阳性患者均未接受曲妥珠单抗治疗,结果显示,根据中期疗效评估结果调整后续的新辅助治疗方案,显著改善了 DFS 和 OS,同时这种生存优势在各亚型中一致。CREATE-X 研究<sup>[14]</sup>入组了 HER-2 阴性新辅助化疗后 non-pCR 的乳腺癌患者,包括 HR 阳性和阴性患者,随机分组为常规辅助治疗组和加用卡培他滨组。加用卡培他滨组降低了 30%的 5 年复发风险和 40%的 5 年死亡风险,亚组分析提示在三阴性患者中的作用更加显著。虽然,HR 阳性患者获益并不显著,但 HR 阳性亚组与 HR 阴性亚组之间的交互试验的  $P$  值是大于 0.05 的,说明两个亚组其实没有显著差异。所以,经术前新辅助化疗后 non-pCR 的 HER-2 阴性患者,根据术前分期、病理细胞学分级,经充分考虑后,可给予术后辅助卡培他滨的强化化疗。2018 年 SABCS 上 Martin 报告了辅助治疗研究 CIBOMA/2004-01\_ GEICAM/2003-11 的结果,显示追加卡培他滨并未改善三阴性乳腺癌的生存,与 CREATE-X 研究结果比较,说明了无选择性地追加化疗与疗效引导的追加化疗的获益区别,凸显了新辅助治疗疗效引导这一区别于辅助治疗的优势所在。当然,针对 HR 阳性乳腺癌新辅助化

疗后 non-pCR 患者的术后强化治疗,以后还可能在内分泌治疗的同时加用 CDK4/6 抑制剂等的选项,相关临床试验已经在进行中。KATHERINE 研究<sup>[15]</sup>入组了 HER-2 阳性早期乳腺癌患者在进行含紫杉醇+曲妥珠单抗(使用或不用蒽环类)新辅助治疗后,non-pCR 的患者接受 T-DM1(每 3 周 3.6mg/kg)强化治疗,能将 3 年无浸润性癌生存 (iDFS) 绝对提升 11.3%,风险下降 50.0%。进一步亚组分析提示无论激素受体状态、是否联合其他抗 HER-2 靶向治疗或腋窝淋巴结状态,均能从强化治疗中获益,iDFS 率及远处转移风险均明显下降。WSG ADAPT 是旨在研究动态的新型生物标志物调整的治疗方案预测早期乳腺癌疗效的大型研究,包含四个亚型(HR+HER-2+, HR-HER-2+, HR+HER-2-和 HR-HER-2-),已有部分亚型研究结果,依然期待进一步的数据分析给予提示:不同亚型中如何采取中期生物标志物分析调整治疗策略(ADAPT Umbrella NCT01781338, HR+/HER-2- NCT01779206, HER-2+/HR+ NCT01745965, HER-2+/HR- NCT01817452, TN NCT01815242)<sup>[16]</sup>。

## 2 新辅助治疗的评估

● 新辅助治疗前病理诊断应常规至少取得原发灶组织学诊断和免疫组化 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 表达状态(如果 HER-2 免疫组化 2+, 须取得 FISH 或 CISH 结果),为尽量避免丢失治疗前的生物学信息,推荐以真空辅助乳腺活检系统多点穿刺的组织学活检。

● 新辅助治疗前推荐拍照、Clip、地图或纹身等方法以及联合应用标记原发肿瘤的范围。

● 乳腺癌新辅助治疗前的区域淋巴结临床评估应综合考虑查体及影像学检查结果,区域淋巴结的阳性临床诊断并非必须获得穿刺病理阳性,查体或影像学提示明显的区域淋巴结转移可评价为 cN+,如进一步穿刺阴性仍然可以评价为 cN0,尽管此时有超出接受范围的假阴性率;可疑转移淋巴结的穿刺病理学检查虽然有一定的假阴性率,但因为有很高的特异性应予强烈推荐。

● 新辅助治疗前的区域淋巴结状态如果临床诊断不明,同时对后续手术和辅助治疗决策起决定性影响时,应考虑行新辅助治疗前的前哨淋巴结活

检(SLNB)。

● 乳腺癌新辅助治疗前如存在区域淋巴结可测量的目标病灶,推荐治疗前采用更个体化和探索性的标记方法(如影像学引导下的Clip等标记疑诊转移或穿刺阳性的目标淋巴结)。

● 根据RECIST标准进行临床查体测量、推荐基于MRI的影像学评价评估疗效。

● 新辅助治疗期间的疗效评价是治疗策略是否转换的依据,目前的疗效评估主要依赖RECIST或WHO系统的评估,需积极研究基于分子影像评估、治疗期间的动态固体/液体活检、病理残留肿瘤评估和内环境变化等方法的动态个体化评估系统。

新辅助治疗评估涵盖了治疗前的精确诊断、治疗全程中的动态疗效评价,以及治疗完成后全面的临床病理和分子评估。

新辅助治疗前的诊断不仅指组织学病理,同等重要的是分子病理学的诊断,两者对随后的治疗决策甚至发生复发转移时的治疗均起决定性作用。随着分子分型和分类治疗观念的深入,在新辅助治疗前运用分子分型指导治疗方案选择已成为共识<sup>[1-3]</sup>。病理诊断报告应常规包含:组织学类型、组织学分级、有无并存的乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)等,应对所有浸润癌灶进行ER、PR、HER-2和Ki-67免疫组化检查,HER-2 2+时应进一步FISH或CISH检测。由于新辅助治疗前的病理诊断绝大多数依赖于组织学活检标本,而非完整病灶切除标本,因此有一定丢失肿瘤生物学信息的可能性。为此,如何完整获取新辅助治疗前的生物信息是临床急需解决的问题。

真空辅助活检(vacuum-assisted biopsy, VAB)和空芯针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)是目前临床上最常用的病理活检方式。但两者病理诊断准确性存在一定的差异。总体来说,VAB比CNB具有更高的乳腺癌诊断敏感性和特异性。Meta分析结果显示:CNB的敏感性为87%(95%CI:84%~88%),特异性为98%(95%CI:96%~99%)<sup>[17]</sup>;而VAB的敏感性为98.1%(95%CI:97.2%~98.7%),特异性为99.9%(95%CI:99.7%~99.9%)<sup>[18]</sup>。在新辅助治疗中,两者病理准确性的差异主要体现在对病理组织标本的低估,包括癌的活检低估(假阴性)、导管不典型增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)低估和DCIS低

估;同时应注意活检产生的免疫组化检测结果偏移。

穿刺活检为阴性或非高危的良性病变而最终被诊断为癌称为活检假阴性。Povoski等<sup>[19]</sup>一项回顾性分析显示:(14G)CNB的假阴性率为1.2%(8/681),而(8G)VAB的假阴性率为0(0/652)( $P<0.01$ )。国内纳入677例患者的meta分析结果显示:VAB假阴性率2.23%(5/224)明显低于CNB的8.17%(37/453)( $P<0.01$ )<sup>[20]</sup>。VAB在诊断乳腺癌的敏感性上显著优于CNB。

穿刺活检诊断为ADH而手术病理确诊为癌的病例称为ADH低估。Jang等<sup>[21]</sup>的一项回顾性研究显示:44例穿刺诊断为ADH并且接受手术治疗的病例中,(11G)VAB(4/18, 22%)的ADH低估率明显低于(14G)CNB的ADH低估率(17/26, 65%)( $P=0.012$ )。

对于穿刺病理为DCIS而手术病理确诊伴间质浸润的病例称为DCIS低估。Suh等<sup>[22]</sup>评估了138例病例比较(14G)CNB与(8/11G)VAB的DCIS低估率。结果显示:VAB(9/56, 16.1%)的低估率明显低于CNB(66/138, 47.8%)。另外,Huang等<sup>[23]</sup>的meta分析也比较了两种活检方式在DCIS诊断的低估率。纳入分析的文献中,VAB的DCIS低估率为0~23.8%,而CNB的低估率为15.8%~50.0%。最终的分析结果显示:VAB的DCIS低估率(103/932, 11.05%)明显低于CNB(94/409, 22.98%)。另外,也比较了两种活检方式对以钙化为表现的病灶的检出率:CNB的检出率为83.13%(399/480),而VAB的检出率为98.31%(1691/1720)( $P=0.02$ )。因此,当病灶是以钙化形式表现时,更建议使用VAB提高病理的检出率。

免疫组化指标方面,与手术切除病理作为金标准相比较,(11G)VAB在ER、PR、HER-2、Ki-67的符合度分别达到了96.9%、87.5%、100%、84.4%( $P>0.05$ )<sup>[24]</sup>,即VAB的免疫组化结果与手术切除病理结果基本符合,无统计学上的差异;而从CNB与手术切除病理的免疫组化比较结果看,两者虽然在ER、PR方面一致性较高,但Ki-67和HER-2一致性偏低,分别容易发生高估( $\kappa=0.269$ )和假阴性( $\kappa=0.585$ )<sup>[25]</sup>。尽管目前没有VAB与CNB在免疫组化方面的直接比较研究,但从与手术切除病理的对照研究可以看到VAB仍然较CNB有更高的免疫组化的一致性,基本与手术切除病理相符。



助治疗后的退缩模式会影响 MRI 评估的准确性,采用包括磁共振动态增强成像(DCE-MRI)、磁共振扩散加权成像(DWI)、磁共振灌注成像、磁共振波谱成像(MRS)及体内不相干运动(IVIM)模型等成像技术,可进一步提高 MRI 的评估准确性。有条件的单位也可尝试采用 PET/CT 进行疗效评估,新辅助治疗后,乳腺癌相关代谢功能的改变往往先于形态学上的改变出现,因此通过 PET/CT 进行疗效评估也有一定优势。AVATAXHER 研究显示对于 HER-2 阳性的乳腺癌, PET/CT 可以早期评估出对多西他赛和赫赛汀联合治疗方案无反应的患者,从而可以尽早进行干预提高预后<sup>[39]</sup>。另一项前瞻性的临床研究显示 PET/CT 可以在完成 1 个周期的新辅助化疗后,即可早期地评估出对新辅助化疗无效的患者<sup>[40]</sup>。尽管如此,鉴于 PET/CT 的检查参数、评估指标和影像评价标准尚难以统一,临床实际开展时在各中心异质性较大,所以暂不作为常规推荐,但对局部常规影像疑诊的病灶具有一定的辅助诊断优势。

准确评估新辅助治疗后的病理反应可以改变术后综合治疗策略,从而具有改善生存的可能。WHO 乳腺肿瘤病理学和遗传学分类(2012 版)列举了 8 个病理评估系统,但未作明确推荐。目前常用的新辅助化疗后病理评估系统包括 Miller - Payne(MP)系统、RCB 评估系统、Chevallier 系统、Sataloff 系统等。这些评估系统大多将化疗后反应分为 pCR 和未达 pCR(non-pCR)两大类;而对于未达 pCR 的患者,不同的评估系统按缓解程度进一步分类。国内病理界常用 MP 系统。目前采用的新辅助化疗后 pCR 的定义主要有 3 种:(1)ypT0ypN0,乳腺原发灶及腋窝淋巴结均无乳腺恶性肿瘤细胞;(2)ypT0/isypN0,乳腺原发灶及腋窝淋巴结均无乳腺浸润性癌细胞成分,但在乳腺上允许导管内癌的成分存在;(3)ypT0/is,仅乳腺原发灶无浸润性癌细胞成分。多项研究显示 ypT0ypN0 与 ypT0/isypN0 的患者预后好于 ypT0/is,而 ypT0ypN0 过于严格,临床上难以达到。本共识建议将乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性即 ypT0/isypN0 定义为 pCR。

### 3 新辅助治疗方案

- 新辅助治疗方式通常包含以下治疗模式:

新辅助化疗、新辅助靶向治疗、新辅助内分泌治疗、新辅助免疫治疗、新辅助化疗同步靶向治疗、新辅助化疗同步内分泌治疗、新辅助靶向治疗同步内分泌治疗、新辅助化疗同步靶向治疗同步内分泌治疗,以及新辅助免疫治疗相关的同步治疗。可根据分子分型选择相应的治疗模式。

- 三阴性乳腺癌推荐蒽环与紫杉类同步联合或蒽环与紫杉类密集序贯的方案。铂类、白蛋白紫杉醇等化疗药物以及 PARP 抑制剂等靶向新药可作为个体化的选择药物,可以进一步研究其获益的生物标志物。

- HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗应常规包含靶向抗 HER-2 治疗。应重视抗 HER-2 治疗的药物选择与时机,必要时应根据疾病具体情况和化疗药物种类选择 HER-2 治疗时机。在药物可及的情况下推荐使用化疗联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶的方案。

- HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌各种新辅助化疗方案 pCR 率均较低,鼓励 HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者积极参与新辅助治疗的新药临床研究;在常规临床实践中,新辅助内分泌治疗同步新辅助化疗可能成为一种提高临床疗效的个体化选择,而新辅助内分泌治疗可作为部分 HR 阳性百分比高表达强患者以及化疗不易耐受患者的个体化选择,为了进一步提高疗效、降低治疗中疾病进展的可能性,可以考虑加用 CDK4/6 抑制剂。

- HR 阴性乳腺癌新辅助治疗未达 pCR (或 RCB 评分 0~I)者可考虑个体化追加化疗(HER-2 阳性时)或 TDM-1 治疗(HER-2 阳性时)。

- 新辅助治疗中 PR 或 CR 时:应维持原计划方案治疗,如为新辅助化疗或靶向治疗,推荐在术前完成全部化疗周期;靶向治疗和内分泌治疗可进行术前术后的全程治疗;如为单用新辅助内分泌治疗,至少 4 个月以上,或者追求获得最佳疗效时再行手术。

- 新辅助治疗中 SD 时:应综合其他评估方法进行决策,继续原方案或更改方案,如为可手术乳腺癌,应注意医患沟通考虑适时手术的必要性。

- 新辅助治疗中 PD 时:应积极考虑更改治疗方案及个体化的药物选择,可使部分患者转而获益。鉴于目前这方面临床转化证据并不充分,如为可手术乳腺癌,应优先考虑改为先行手术治疗。

当前分子分型时代背景下乳腺癌新辅助治疗的

方案推荐根据分子分型进行分类治疗。可选择来自辅助治疗临床试验中获得生存优势的方案,更可选择来自新辅助治疗临床试验中获得更好临床疗效的方案。

HER-2 阴性乳腺癌如行新辅助化疗,化疗方案推荐常规包含蒽环类和紫杉类的方案。但蒽环类与紫杉类究竟优选同步用药还是序贯用药,仍值得商榷。大型新辅助化疗研究 Gepar-TRIO 已证实,6 个周期 TAC 能达到 21.0% 的 pCR (ypTON0/+) 率,且在保证疗效的前提下,TAC 比 AC-T 缩短了 6 周,对化疗不敏感的 HR 阳性患者可减少延误手术时机的概率,但是,TAC 方案引起的骨髓抑制毒性较显著<sup>[13]</sup>。在辅助化疗方案中,BCIRG005 试验提示,序贯方案与同步联合方案的 DFS 和 OS 获益相当,且毒性更小<sup>[41]</sup>。在新辅助化疗方案中,INTENS 试验(201 例)提示,序贯方案可提高 DFS 和 OS,且 DFS 分层分析显示,HR 阳性 HER-2 阴性患者获益更多<sup>[42]</sup>。但序贯方案也存在前序治疗无效时如何更改方案的问题。CALGB 9741 研究(2005 例)提示,2w 剂量密集和传统 3w 化疗相比提高了 DFS( $P=0.010$ )和 OS( $P=0.013$ ),该入组人群中 50% 以上是 HR 阳性患者<sup>[43]</sup>。EBCTCG 关于剂量密集化疗方案 10 年荟萃分析提示,剂量密集的序贯化疗较常规序贯或同步方案能够进一步降低乳腺癌的复发和死亡,且在 ER+ 患者中也有显著性优势<sup>[44]</sup>。NCCN 指南新辅助/辅助化疗方案中,也推荐优选蒽环序贯紫杉醇密集方案<sup>[45]</sup>。因此,HER-2 阴性乳腺癌新辅助化疗常用的方案包括:(1)蒽环类与紫杉类序贯方案:剂量密集型 AC(多柔比星/环磷酰胺)→紫杉醇,2 周;剂量密集型 AC(多柔比星/环磷酰胺)→单周紫杉醇;AC→多西他赛,3 周;AC→单周紫杉醇。(2)蒽环类与紫杉类联合(同步)方案:A(E)T、TAC。(3)其他方案:TC、CAF、FAC、AC、CEF、FEC 等。对于新辅助化疗的疗程选择与手术时机的把握,目前还有许多争议。ABCSC-14 试验显示 ED 方案(表柔比星+多西他赛)从 3 个周期增加到 6 个周期,pCR 率从 7.7% 提高到 18.6% ( $P=0.0045$ )。因此,如果患者耐受性好且肿瘤对化疗敏感,尽可能完成全疗程新辅助化疗后再行手术<sup>[46]</sup>。

在 HER-2 阴性乳腺癌中,已有多项研究表明,HR 阳性者对化疗较不敏感,在接受新辅助化疗后,HR 阳性的患者总体 pCR 率较低。新辅助化疗同步

新辅助内分泌治疗有望提高 HR 阳性患者新辅助治疗的疗效。一项来自伊朗的 III 期研究纳入 101 例绝经后局部晚期乳腺癌患者(不论 ER 情况),随机分为新辅助化疗同步内分泌组(N=50,FAC×4+来曲唑 2.5mg qd)和单用新辅助化疗组(N=51,FAC×4)。结果显示,前者有更高的 pCR 率(25.53% vs 10.20%)和临床完全缓解(cCR)率(27.65% vs 10.20%)。在 ER+ 患者的亚组分析中,两组的 pCR 率(31.25% vs 10.00%)和 cCR 率(33.37% vs 10.00%)差异更为明显<sup>[47]</sup>。Torrise 等<sup>[48]</sup>将 214 例 ER/PR 阳性( $\geq 10\%$ )的绝经前局部晚期乳腺癌患者随机分为新辅助化疗同步内分泌组(N=119,化疗同步来曲唑+曲普瑞林)和单用新辅助化疗组(N=95)。研究结果表明,新辅助化疗同步内分泌治疗 pCR 率更高(5% vs 1.1%),且 5 年 DFS 显著更优(78% vs 41%)。一项韩国的回顾性研究显示出相似的结果,研究纳入了 332 例 40 岁以下的局部晚期乳腺癌患者,随机分为新辅助化疗+OFS 组(N=116,新辅助化疗+戈舍瑞林)和单用新辅助化疗组(N=216)<sup>[49]</sup>。结果发现新辅助化疗同步 OFS 组表现出更高的 pCR 率(18.1% vs 10.2%)。另外一项日本的 II 期临床研究发现在 ER 阳性的患者中,通过比较 16 例新辅助化疗同步内分泌治疗和 12 例仅接受新辅助化疗患者,前者治疗后肿块缩小更明显,而两组的 pCR 率未见明显差异<sup>[50]</sup>。

对于 HR 阳性、HER-2 阴性,相对低危的患者或一般情况较差不能耐受化疗的患者,可以考虑接受单用新辅助内分泌治疗。有 3 项比较新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的前瞻性随机对照研究(Semiglazov 等<sup>[51]</sup>的 II 期临床研究、GEICAM/2006-03<sup>[52]</sup>、NEOCENT<sup>[53]</sup>)及其荟萃分析<sup>[54]</sup>结果均表明绝经后 HR 阳性乳腺癌患者可以从新辅助内分泌治疗中获得不劣于新辅助化疗的临床疗效。在内分泌治疗的药物选择上,P024、PROACT、IMPACT、STAGE 等研究结果均显示,AI 较他莫昔芬(绝经前患者均加用 LHRHa)在客观缓解率、降期手术率和保乳率上体现出相对优势。单用新辅助内分泌治疗的治疗时长仍存在争议,一般推荐持续至少 4 个月以上,或者追求获得最佳疗效时再行手术。值得一提的是,在晚期乳腺癌内分泌治疗中加用 CDK4/6 抑制剂体现出明显的生存获益。NeoPalAna、neoMONARCH、NeoPAL、Pallet 等多项研究探索了 CDK4/6 抑制剂联合内分泌

泌治疗策略在新辅助治疗中的应用,表明 CDK4/6 抑制剂与新辅助内分泌治疗联用能诱导更高比例的细胞周期阻滞,疗效不弱于新辅助化疗,且可耐受性更优。为了进一步提高新辅助内分泌治疗的疗效、降低治疗中疾病进展的可能性,联合 CDK4/6 抑制剂将成为一种新选择。

三阴性乳腺癌行新辅助化疗 pCR 率较高,但仍有一些无效病例,更推荐蒽环序贯紫杉的密集化疗。对于年轻三阴性患者,如明确 BRCA 基因突变者,亦可选择紫杉加铂类(TP)方案<sup>[55]</sup>。铂类在新辅助化疗中的地位仍待确定。GeparSixto 试验中发现,三阴性乳腺癌患者使用 PMCb 方案(紫杉+脂质体阿霉素+卡铂)的 pCR 率更高,且能显著改善 BRCA 野生型患者的无疾病生存<sup>[56]</sup>。CALGB 40603 研究也提示,尽管未获得生存优势,但卡铂的加入的确能提高三阴性乳腺癌患者新辅助化疗 pCR 率<sup>[57]</sup>。BrighT-Ness 试验显示,在紫杉醇的基础上,同时加用卡铂和 veliparib 增加 BRCA 突变患者的 pCR,但并没有显示出卡铂(含或不含 veliparib)对 pCR 的显著差异<sup>[58]</sup>。三阴性乳腺癌含铂类的新辅助化疗临床试验 meta 分析提示,铂类的加入能明显提高 pCR 率。2017 年 St.Gallen 专家共识指出,蒽环联合紫杉基础上加入铂类可提高三阴性乳腺癌的 pCR 率,而对于 BRCA 突变者,对铂类的加入则存在争议。因此,对于三阴性乳腺癌的新辅助化疗方案,在蒽环和紫杉醇的基础上,可以考虑个体化加入铂类,生存获益尚待进一步研究<sup>[59]</sup>。

白蛋白紫杉醇(nab-P)在三阴性乳腺癌新辅助中的作用也值得一提。GeparSepto 研究评估了 nab-P 周疗与紫杉醇周疗相比,序贯 EC(表阿霉素+环磷酰胺)化疗在早期乳腺癌新辅助治疗中的疗效和安全性,结果表明,nab-P 对比紫杉醇,使患者的 pCR 率明显提高,两组分别为 38% vs 29%;在三阴性乳腺癌中这一疗效差异更加明显,两组 pCR 率分别为 48% vs 26%<sup>[60]</sup>。可见,对于三阴性乳腺癌的新辅助化疗,白蛋白紫杉醇也不失为一个较好的个体化选择。

既往研究显示,HER-2 阳性乳腺癌患者仅行新辅助化疗,pCR 率不足 30%。抗 HER-2 治疗的加入使得 HER-2 阳性患者的 pCR 率显著提高。NOAH 试验证明了 HER-2 阳性患者接受新辅助化疗加用曲妥珠单抗可显著提高 pCR 率(43% vs 23%),并改

善无事件生存<sup>[61]</sup>。还有其他大量的随机临床研究表明加用曲妥珠单抗可将 HER-2 阳性乳腺癌患者的 pCR 率提高到 60%以上。因此,曲妥珠单抗为基础的治疗方案成为 HER-2 阳性患者的标准新辅助治疗方案。但曲妥珠单抗在新辅助治疗中是否需要尽早使用呢? ACOSOG Z1041 旨在比较 HER-2 阳性乳腺癌患者 FEC 序贯紫杉醇+曲妥珠单抗方案(FEC→P+H)和紫杉醇+曲妥珠单抗序贯 FEC+曲妥珠单抗(P+H→FEC+H)方案的新辅助治疗疗效。该研究曾在 2013 年 ASCO 年会上报告过曲妥珠单抗给药时机对乳腺及腋窝淋巴结病灶的 pCR 无显著影响,2018 年在 *JAMA Oncology* 在线发表 5.1 年随访结果显示:pCR,DFS 和 OS 均无显著性差异<sup>[62]</sup>,似乎这一结果提示曲妥珠单抗在新辅助治疗中的使用无需尽早开始,但其实不然,早先已有研究表明,蒽环类序贯紫杉醇要比紫杉醇序贯蒽环类疗效更好,所以,ACOSOG Z1041 的结果推测是因为紫杉醇和蒽环类时序的原因。当曲妥珠单抗联合多西他赛时,完全可以考虑尽早使用,如 TH 序贯 FEC、TH 序贯 FECH、TCH、甚至 TEH,特别是如考虑到个体情况需快速缩瘤、防止肿瘤进展时,更可考虑选择更早使用含曲妥珠单抗的方案。为了探索双靶向的联合治疗能否带来更大获益,NeoSphere 研究纳入了 417 例患者,随机分为 TH、TPH、PH 和 TP 组。结果显示 4 组 pCR 率分别为 29.0%、45.8%、16.8%和 24.0%。提示曲妥珠单抗与帕妥珠单抗双靶向联合化疗较曲妥珠单抗联合化疗可进一步提高 pCR 率<sup>[63]</sup>。在亚太人群中进行的 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗 PEONY 研究同样提示了曲妥珠单抗和化疗基础上增加帕妥珠单抗可以进一步提高 pCR(21.8% vs 39.3%, $P=0.0014$ )<sup>[64]</sup>。所以,在药物可及的情况下推荐使用化疗联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向的方案。

拉帕替尼也是 HER-2 阳性乳腺癌治疗中的靶向药物,由于曲妥珠单抗与拉帕替尼的作用靶点不同,在新辅助治疗中两者联合更彻底地抑制 HER-2 通路是否能进一步提高疗效呢? NeoALTTO 就此进行了研究,结果显示曲妥珠单抗与拉帕替尼双靶向联合化疗组 pCR 率(51.3%)显著高于单靶向联合化疗组。但随访发现双靶向治疗后的 DFS 和 OS 与单靶向组相比并无显著差异<sup>[65]</sup>。NSABP B-41 研究及 CALGB 40601 研究中曲妥珠单抗与拉帕替尼的双

靶向治疗仅观察到阴性结果。因远期疗效证据不充分,目前一般不推荐曲妥珠单抗与拉帕替尼的双靶向治疗作为新辅助治疗方案<sup>[66,67]</sup>。DAFNE 研究将阿法替尼联合曲妥珠单抗新辅助治疗方案用于Ⅱ~Ⅲ期 HER-2 阳性乳腺癌,pCR 率为 49.2%,与既往双靶向方案相比,未显示出优越性<sup>[68]</sup>。T-DM1 是新型的抗体—药物偶联物,将微管蛋白抑制剂连接至曲妥珠单抗上,特异性地将微管蛋白抑制剂释放至 HER-2 阳性的肿瘤细胞中。美国癌症研究协会 2016 年年会公布的 I-SPY2 研究显示,T-DM1 联合帕妥珠单抗新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的 pCR 率高于紫杉醇与曲妥珠单抗的联合方案,目前Ⅲ期临床试验正在进行中。

#### 4 新辅助治疗完成后的局部区域治疗

● 新辅助治疗完成后的标准局部治疗均是基于新辅助治疗有效的前提下以 R0 为目标的手术或者手术加放疗。

● 新辅助治疗完成后的保乳:鉴于肿瘤的退缩方式尚不明确、当前的影像学检查依然不能精确评估新辅助治疗后肿瘤范围,所以,新辅助治疗完成后的保乳需更重视临床切缘。临床切缘的定义是指临床和/或影像学界定的肿瘤范围与可能达到病理切缘阴性的最小切除范围之差;新辅助治疗后应选择适当扩大的临床切缘以达到病理切缘阴性。在我国当前影像学评估和切缘取材病理学检查的实际情况下,推荐综合参照治疗前后的肿瘤范围进行个体化保乳手术,如仅参照新辅助治疗后的范围进行保乳手术时应进行更详尽的切缘病理评估,避免残留明显病灶的可能。

● 新辅助治疗完成后的区域淋巴结处理:治疗前后均评估为 cN0 者推荐新辅助治疗后 SLNB 替代腋窝淋巴结清扫(ALND),如前哨淋巴结(SLN)阳性则进一步行 ALND;如在新辅助治疗前已行 SLNB 提示 SLN 阴性、新辅助治疗后评估为 cN0 者可考虑不再腋窝处理;部分具有高危内乳淋巴结转移因素的患者中可选择性进行内乳 SLNB。

● 新辅助治疗完成后的区域淋巴结处理:治疗前评估为 cN+者,如考虑进行 SLNB 或 SLNB 联合靶向淋巴结切除替代 ALND,需尽量同时满足以下

条件:(1)新辅助治疗前评估为 cN1(阳性淋巴结 Clip 标记),同时新辅助治疗后评估为 cN0;(2)双示踪法;(3)SLN 数应不少于 3 枚,同时切除治疗前 Clip 标记的目标淋巴结;(4)SLN 病理阳性依然进行腋窝清扫;(5)无论 SLNB 结果,术后依然计划引流区放疗。

● 初始锁骨上淋巴结或内乳区淋巴结转移的患者,如新辅助治疗完成后疗效评价为有效,但锁骨上或内乳区依然存在明显临床病灶者可考虑 R0 手术。

● 新辅助治疗完成后的放疗:应同时参照新辅助治疗前和治疗后的评估情况决定,推荐常规在新辅助治疗开始前和术后均进行多学科(MDT)讨论以对靶区选择、剂量和照射方式进行细致规划,尤其是对于新辅助治疗后的保乳及保腋窝的患者。

新辅助治疗后的局部治疗也是一个很重要的临床问题,主要包括保乳和保腋窝两个方面。

关于新辅助化疗后保乳的安全性,既往的研究结果并不一致。2007 年发表在 *British Journal of Surgery* 的一篇回顾性研究纳入了 14 项临床研究共 5500 例患者,新辅助化疗后保乳的患者(563/2304)与保乳后行辅助化疗的患者(576/2316)在 OS 及局部区域复发风险方面均无差异( $P>0.05$ )<sup>[69]</sup>。而 EBCTCG 2018 年在 *Lancet Oncology* 上发表的荟萃分析则显示,新辅助化疗的患者较术后化疗的患者局部复发率明显升高,并且随着时间的推移,差异呈扩大趋势,术后 15 年似然比(LR)相差 5.5%<sup>[70]</sup>。但是,应注意到接受新辅助治疗的患者整体分期偏晚,而初始手术患者则多分期较早。有研究表明,对于起始分期相同的患者,初始保乳和新辅助化疗后保乳相比,局部—区域复发并无显著性差异<sup>[71]</sup>;局部复发率偏高的另一个重要原因是对新辅助治疗后肿瘤退缩模式不清、保乳手术术前评估不能满足缩小范围手术的精确性要求,导致部分患者实际上未能达到 R0 切除。

其实,更重要的是对于新辅助治疗后评估有效的患者如何保乳。由于新辅助化疗后原始肿瘤区域存在散在的肿瘤组织,最初学者认为原本肿瘤受累区域及皮肤均须一并切除<sup>[72]</sup>。随着研究深入,发现对于起始肿瘤较大的患者( $>2\text{cm}$ ),按照新辅助治疗后的肿瘤范围进行切除较按照新辅助治疗前肿瘤范围切除,并未增加保乳后再次切除率<sup>[73]</sup>;同时,切缘每

增加 1cm, 切除的总组织量增加到 3~4 倍<sup>[74]</sup>, 由于切除量的增加, 可能导致难以获得理想的保乳外形。综合以上两方面, 新辅助治疗后保乳逐渐倾向于根据肿瘤缩小后的范围进行手术。

就病理切缘而言, 2015 年 MD Anderson 的 King 和 Morrow 教授发表的综述中阐明新辅助化疗后保乳只需要 no ink on tumor 就足够了<sup>[75]</sup>。2017 年的 St. Gallen 专家共识投票与上述结论基本一致, 82.1% 的专家认为新辅助化疗后保乳加标准放疗的患者, 肿瘤降期后并非必须切除新辅助化疗前的肿瘤范围, 55.2% 的专家认为只需要做到切缘无浸润性肿瘤或 DCIS 墨染即可, 27.6% 的专家则认为需要 2mm 的无瘤切缘<sup>[76]</sup>。也有学者认为, 如果新辅助化疗后手术切除的组织体积小于初始的肿瘤体积时靠近手术切缘有多个分散的肿瘤病灶, 则需要考虑再次切除<sup>[75]</sup>。

新辅助治疗后的保乳手术切缘可以参考初治保乳手术的切缘标准。研究表明, 同等条件下, 初始行保乳手术, 切缘阳性患者的局部复发风险是切缘阴性患者的 2 倍以上, 且放疗并不能减少切缘阳性导致的局部复发<sup>[77]</sup>。而 Volders 等<sup>[78]</sup>回顾性研究显示, 新辅助化疗后保乳患者的切缘阳性率高达 24.3%。切缘阴性和切缘阳性患者中位切除组织量分别为 52cm<sup>3</sup> vs 39cm<sup>3</sup>, 说明新辅助化疗后保乳更易获得阳性切缘。所以, 为了达到阴性切缘, 在按新辅助化疗后肿瘤范围行保乳手术时, 理论上应该有更宽的临床切缘。遗憾的是, 目前还没有新辅助治疗后保乳临床切缘的相关研究报道。既往研究所提到的新辅助治疗后保乳切缘均是指病理切缘, 多以 2mm 为界, 即切缘距肿瘤 2mm 及以上为阴性病理切缘, 0~2mm 为邻近病理切缘<sup>[79]</sup>。

所以, 为有效降低新辅助化疗后保乳治疗的局部复发率, 保证新辅助治疗后保乳的安全性, 应建立有效的应对策略, 做到以下几点: (1) 新辅助治疗前应进行详细的肿瘤定位和范围评估。(2) 根据分子分型选择恰当的新辅助治疗模式和方案。(3) 全程有效的新辅助治疗。(4) 充分的术前和术中评估。(5) 做好临床切缘的个体化: 尽管目前多数专家认为参考新辅助治疗后的肿瘤范围保乳是可行的, 但需明确此种条件下肿瘤定位、影像学评估尚难以提供理想指导, 存在临床尚不能接受的局部复发率升高和切缘阳性率, 实践中应充分注意临床切缘的实施

过程, 可参考介于新辅助前/后的肿瘤范围进行保乳手术, 尽可能做到 R0 切除。(6) 注重肿瘤整形外科的应用。(7) 细致而充分的术中、术后病理学评估。(8) 适当的放疗等。

腋窝处理也是新辅助治疗后局部治疗的重要环节, 保腋窝主要是针对新辅助化疗后 cN0 的患者。对初始手术的患者, 既往研究显示如 cN0, 行 SLNB 其假阴性率多在 10% 以下; 而新辅助化疗后的患者, 不但 SLNB 检出率偏低, 且假阴性率多在 10% 以上。这使得新辅助化疗后 SLNB 饱受争议。荟萃分析显示 1273 例患者在新辅助化疗后 SLNB 的总体假阴性率为 12%<sup>[80]</sup>。2012 年在 SABCS 上公布的 SENTINA Trial 是一项四臂、前瞻性、多中心队列研究, 目的是在接受新辅助化疗的患者中, 对标准化前哨淋巴结活检程序和时机进行评估。主要终点为新辅助化疗期间从 cN1 转为 cN0 疾病的患者, 在新辅助化疗后前哨淋巴结活检的准确性(假阴性率)。初始 cN0 的患者, 在新辅助化疗前接受 SLNB, 检出率为 99.1%。其中前哨淋巴结阴性的患者, 新辅助化疗后, 不再行腋窝手术。在新辅助化疗后从 cN+ 转为 ycN0 的患者中, 检出率为 80.1%, 假阴性率为 14.2%。新辅助化疗前前哨淋巴结阳性在新辅助化疗后接受第二次 SLNB, 检出率为 60.8%, 假阴性率为 51.6%。说明在新辅助化疗之前, SLNB 是一种可靠的腋窝分期诊断方法。而初始 cN0 行 SLNB 或初始 cN+ 新辅助治疗后转为 cN0 者, 该程序的检出率较低, 假阴性率较高<sup>[29]</sup>。ACOSOG Z1071 试验研究了初始 cN1 的患者接受新辅助化疗后行 SLNB+ALND, 确定这些患者的前哨淋巴结检出率和假阴性率(FNR)。结果显示前哨淋巴结被检出的比例为 92.9%。仅检出 1 枚 SLN, SLNB 的 FNR 为 31.5%; 检出 2 枚及以上 SLN, SLNB 的 FNR 为 12.6%; 检出 3 枚及以上 SLN, SLNB 的 FNR 为 9.1%。FNR 也与化疗时长及是否行双示踪有一定关系<sup>[30]</sup>。SN FANC 试验研究了初始 cN1~2 的患者, 新辅助化疗后均行 SLNB+ALND, 结果发现 SLNB 成功率为 87.6%, 30.3% 的患者腋窝 pCR, SLNB 的 FNR 为 8.4%, 但如果将孤立肿瘤细胞(ITC)视为 SLN 阴性, FNR 则增加到 13.3%<sup>[81]</sup>。Hunt 等<sup>[82]</sup>研究发现, 对于初始 cN0 的患者, 新辅助化疗后 SLNB (n=575) 与直接行 SLNB (n=3171), FNR 分别为 5.9% 和 4.1% (P=0.39), 中位

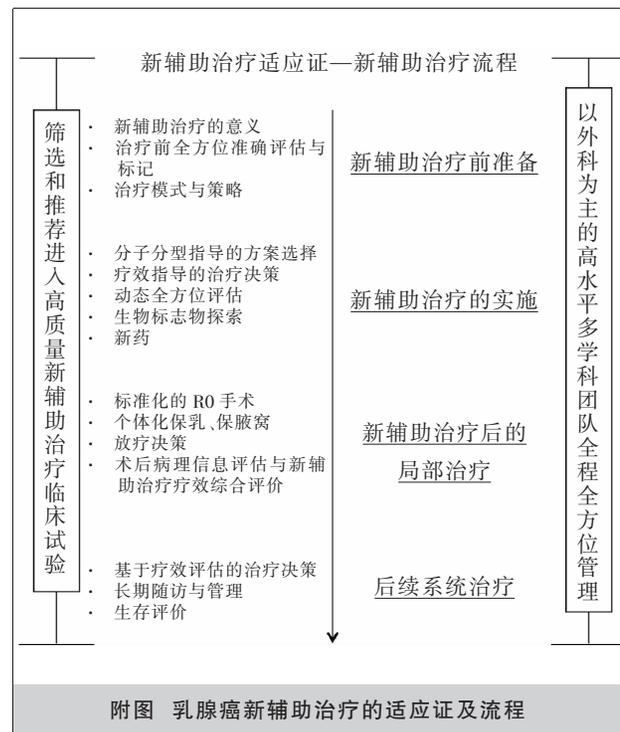
随访 47 个月, 两组局部复发率差异无统计学意义 (0.9% vs 1.2%)。GANE2 研究同样证实了对于初始 cN0 病例经新辅助化疗后可达到 97.6% 的 SLN 检出率, 仅行 SLNB 的 3 年 EFS 达到 97.8%, 3 年 OS 也可达到 97.2%; 而初始 cN1 病例经新辅助化疗后可达到 34.4% 的腋窝 pCR 率, 但仅实现了 79.5% 的 SLN 检出率, FNR 达到 11.9%<sup>[83]</sup>。

总之, 乳腺癌新辅助治疗可以使约 40% 的患者腋窝淋巴结阳性转阴性, 这部分患者是潜在保腋窝的人群, 乳腺癌的腋窝淋巴结转移可能按照 SLN→nSLN 的规律, 而化疗获益并非如此: 新辅助治疗后的肿瘤退缩不可能按照 nSLN→SLN 的规律。所以对 cN1 的患者在新辅助治疗后保腋窝, 仍需要确定亚组人群或寻找靶向淋巴结切除等方法, 把潜在可以保腋窝的人群找出来。淋巴结靶向清除被认为是具有实践价值的新辅助治疗后保腋窝方式, 放射性碘结合 MARI 程序、淋巴结皮质内 Tattoo(纹身)都有一定的可操作性, 可以降低 FNR 至 7% 以下, 但成本高, 耗时长, 可行性有待进一步评估<sup>[84]</sup>。

所以, 对于初始 cN0 的患者, 新辅助化疗后仍为 cN0, SLNB 的 FNR 较低, 推荐 SLNB; 对于 cN+ 新辅助化疗后 cN0 的患者, 可结合淋巴结靶向清除, 或者采用双示踪法, 假如检出 2 枚以上 SLN 可以寻求保腋窝的可能性。尽管如此, 依然需要明确的是, 此种状态假阴性率在缺乏长期局部复发数据支持下, SLNB 仅实现了替代腋窝清扫反应腋窝淋巴结状态的验证, 而非替代腋窝清扫达到同等治疗效果的验证。

是否及如何进行术后放疗也是新辅助治疗后局部处理的重要问题。传统上认为在新辅助治疗前已评估具备放疗指证者在新辅助治疗后依然需接受计划的放疗。2013 年 St.Gallen 投票 68.3% 的专家赞同根据新辅助治疗前的分期选择放疗, 65.9% 的专家不赞同根据新辅助治疗后的分期选择放疗, 而到了 2017 年, 有 77.8% 的专家认为需要结合新辅助治疗前和新辅助治疗后的分期进行选择, 仅有 11.1% 的专家认为应根据新辅助治疗前的分期进行选择。在 NSABP B-18/27 研究中(全乳切除者均不进行放疗), 可以看到对于新辅助治疗前评估的 cN0 可手术乳腺癌, 无论最终病理残留情况如何, 10 年局部复发率均 ≤ 2%, 而治疗前评估的 cN+ 乳腺癌, 腋窝

淋巴结残留(腋窝 non-pCR)者的 10 年局部复发可达到 8%~9%, 腋窝 pCR 者仅 2%, 与 cN0 相似, 由此可以推测淋巴引流区放疗的获益人群可能在于 cN+ 且腋窝淋巴结经新辅助治疗后未达 pCR 者<sup>[85]</sup>, 有待于 NSABP B-51 临床试验来解答该问题<sup>[86]</sup>。从荟萃分析中也可以看到, 可手术乳腺癌新辅助治疗后的总体 pCR 率在 8.0%~17.7% 时, 进行全乳切除术后放疗 (PMRT) 可显著降低局部复发率, 而在腋窝 pCR 的患者中对比是否进行 PMRT 对局部复发率似乎影响不大<sup>[87]</sup>。



## 参考文献:

- [1] Yang HJ. Neoadjuvant therapy of breast cancer [J]. Chin Arch Gen Surg (Electronic edition), 2013, 7(4): 251-254. [杨红健. 乳腺癌的新辅助治疗[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2013, 7(4): 251-254.]
- [2] Yang HJ. Surgical treatment of breast cancer[A]. Mao WM. Diagnosis and treatment management and technical specification of common malignant tumor [M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 2015. [杨红健. 乳腺癌的外科治疗[A]. 毛伟敏. 常见恶性肿瘤治疗管理及技术规范[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2015.]
- [3] Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Treatment guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer by Chinese Anti-Cancer Association[J]. China Oncology, 2017, 27(9):

- 695-760.[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 [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9):695-760.]
- [4] Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Interrelation between tumor cell proliferation and 17-fluoresceinated estrone binding following primary tumor removal, radiation, cyclophosphamide, or tamoxifen [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(11):5244-5247.
- [5] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate [J]. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(11-12):1727-1733.
- [6] Ragaz J, Baird R, Rebbeck P, et al. Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer[J]. *Cancer*, 1985, 56(4):719-724.
- [7] Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli IaL, et al. Neoadjuvant chemotherapy in combined treatment of breast cancer[J]. *Vopr Onkol*, 1992, 8(8):936-942.
- [8] Rueth NM, Lin HY, Bedrosian I, et al. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(19):2018-2024.
- [9] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(22):4224-4237.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] von Minckwitz G, Kümmel 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.
- [14] 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.
- [15] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7):617-628.
- [16] Hofmann D, Nitz U, Gluz O, et al. WSG ADAPT-adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial[J]. *Trial*, 2013, 14:261.
- [17] Wang M, He XN, Chang YP, et al. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast*, 2017, 31:157-166.
- [18] Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(2):469-479.
- [19] Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP. Ultrasound-guided diagnostic breast biopsy methodology: retrospective comparison of the 8-gauge vacuum-assisted biopsy approach versus the spring-loaded 14-gauge core biopsy approach[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9:87.
- [20] Zhang QQ, Chen QS, Zhang Q, et al. Diagnostic value of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast disease: meta analysis [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2014, (6):571-575.[张琴琴, 陈青山, 张清, 等. 真空辅助活检术与空芯针刺活检术对乳腺疾病诊断价值的Meta分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2014, (6):571-575.]
- [21] Jang M, Cho N, Moon WK, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast[J]. *Breast Diseases*, 2009, 20(4):389-391.
- [22] Suh YJ, Kim MJ, Kim EK, et al. Comparison of the underestimation rate in cases with ductal carcinoma in situ at ultrasound-guided core biopsy: 14-gauge automated core-needle biopsy vs 8- or 11-gauge vacuum-assisted biopsy[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016):e349-356.
- [23] Huang XC, Hu XH, Wang XR, et al. A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(4):999-1008.
- [24] Xie SM, Zhang AT, Zhang JY, et al. Accuracy of preoperative 11G vacuum-assisted core needle biopsy in determining histological type and molecular subtype in breast cancer[J]. *International Journal of Surgery*, 2016, 6:390-395.[谢四梅, 张安泰, 张江宇, 等. 真空辅助下 11G 空芯针刺活检预测乳腺癌病理即分子亚型的准确性研究[J]. *国际外科学杂志*, 2016, 6:390-395.]

- [25] Liu M, Tang SX, Tsang JYS, et al. Core needle biopsy as an alternative to whole section in IHC4 score assessment for breast cancer prognostication [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(12): 1084–1089.
- [26] Berg WA, Krebs TL, Campassi C, et al. Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model [J]. *Radiology*, 1997, 205(1): 203–208.
- [27] Nakano S, Imawari Y, Mibu A, et al. Differentiating vacuum-assisted breast biopsy from core needle biopsy: is it necessary? [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1092): 20180250.
- [28] 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.
- [29] 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*, 2013, 14(7): 609–618.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Simmons CE, Hogeveen S, Leonard R, et al. A Canadian national expert consensus on neoadjuvant therapy for breast cancer: linking practice to evidence and beyond [J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(Suppl 1): S43–S53.
- [33] Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial [J]. *Clin Breast Cancer*, 2002, 3(Suppl 2): S69–S74.
- [34] Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(11): 3160–3163.
- [35] Therasse P, Arbuuck 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.
- [36] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207–214.
- [37] Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, et al. Breast tomosynthesis: accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography [J]. *Acta Radiol*, 2010, 51(3): 240–247.
- [38] Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy—results from ACRIN 6657/ISPY TRIAL [J]. *Radiology*, 2012, 263(3): 663–672.
- [39] Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1493–1502.
- [40] Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 535–541.
- [41] Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3877–3884.
- [42] Vriens BEPJ, Vriens IJH, Aarts MJB, et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(3): 593–600.
- [43] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8): 1431–1439.
- [44] Richard G, Rosie B, Jeremy B, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality. An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials [C]. San Antonio: SABCS, 2017; abstract GS1–01.
- [45] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 3, 2018 [EB/OL]. <https://www.nccn.org>, 2019–03–20.
- [46] Steger GG, Galid A, Gnant M, et al. Pathologic complete

- response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer; results of ABCSG-14[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(15):2012–2018.
- [47] Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2012,132(3):853–861.
- [48] Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2011,126(2):431–441.
- [49] Kim HJ, Yoon TI, Chae HD, et al. Concurrent gonadotropin-releasing hormone agonist administration with chemotherapy improves neoadjuvant chemotherapy responses in young premenopausal breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*,2015,18(4):365–370.
- [50] Sugiu K, Iwamoto T, Kelly CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent hormone therapy in estrogen receptor-positive breast cancer; NACED-Randomized Multicenter Phase II Trial [J]. *Acta Medica Okayama*,2015,69(5):291–299.
- [51] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashian GA, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant hormone therapy in comparison with chemotherapy of patients with breast cancer[J]. *Vopr Onkol*,2007,53(4):400–408.
- [52] Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients; results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study[J]. *Ann Oncol*,2012,23(12):3069–3074.
- [53] Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2014,148(3):581–590.
- [54] Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*,2016,2(11):1477–1486.
- [55] Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese society of clinical oncology: breast cancer, 2018. V1 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018. [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.]
- [56] Hahnen E, Lederer B, Hauke J. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer secondary analysis of the Gepar Sixto Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*,2017,3(10):1378–1385.
- [57] 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.
- [58] Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(4):497–509.
- [59] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*,2018,29(7):1497–1508.
- [60] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(3):345–356.
- [61] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet*,2010,375(9712):377–384.
- [62] Buzdar AU, Suman VJ, Funda MB, et al. Disease-free and overall survival among patients with operable HER2-positive breast cancer treated with sequential vs concurrent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(1):45–50.
- [63] 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.
- [64] Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive early or locally advanced breast cancer in the neoadjuvant setting: efficacy and safety analysis of a randomized phase III study in Asian patients (PEONY) [J]. *Cancer Res*,2019,79(4 Suppl):6–17.
- [65] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with

- pathological complete response[J]. *Lancet Oncol*,2014, 15 (10):1137-1146.
- [66] Robidoux A,Tang G,Rastogi P,et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41):an open-label,randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2013, 14 (12):1183-1192.
- [67] Carey LA,Berry DA,Cirincione CT,et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601,a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(6):542-549.
- [68] Hanusch C,Schneeweiss A,Loibl S,et al. Dual blockade with afatinib and trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy--DAFNE(GBG-70)[J]. *Clin Cancer Res*,2015,21(13):2924-2931.
- [69] Mieog JS,van der Hage JA,van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2010,94(10):1189-1200.
- [70] Alberro JA,Ballester B,Deulofeu P,et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer[J]. *Lancet Oncol*,2018, 19(1):27-39.
- [71] Mittendorf EA,Buchholz TA,Tucker SL,et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy[J]. *Ann Surg*,2013, 257(2):173-179.
- [72] Veronesi U,Bonadonna G,Zurrida S,et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast[J]. *Ann Surg*,1995, 222(5):612-618.
- [73] 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.
- [74] Lannin DR,Grube B,Black DS,et al. Breast tattoos for planning surgery following neoadjuvant chemotherapy[J]. *Am J Surg*,2007, 194(4):518-520.
- [75] King TA,Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2015, 12(6):335-343.
- [76] 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.
- [77] Houssami N,Macaskill P,Marinovich ML,et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy:a meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(3):717-730.
- [78] Volders JH,Haloua MH,Krekel NM,et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery--consequences on margin status and excision volumes: a nationwide pathology study[J]. *Eur J Surg Oncol*,2016,42(7):986-993.
- [79] Jungeun C,Alison L,Jiani H,et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy[J]. *Ann Surg Oncol*,2018,25(12):3541-3547.
- [80] Xing Y,Foy M,Cox DD,et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *Br J Surg*,2006, 93(5): 539-546.
- [81] 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.
- [82] Hunt KK,Yi M,Mittendorf EA,et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients[J]. *Ann Surg*,2009, 250(4):558-566.
- [83] Classe JM,Loaec C,Gimbergues P,et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients:the GANEA2 study [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2019, 173(2):343-352.
- [84] Donker M,Straver ME,Wesseling J,et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients;the MARI procedure [J]. *Ann Surg*,2015, 261(2):378-382.
- [85] Mamounas EP,Anderson SJ,Dignam JJ,et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*,2012,30(32):3960-3966.
- [86] Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients:a review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2015, 93(3):180-189.
- [87] Bazan JG,White JR. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with breast cancer responding to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Semin Radiat Oncol*,2016, 26(1):51-58.

共识统稿人: 杨红健 俞星飞

共识专家团(按姓氏拼音排序):

曹飞麟 陈彩萍 陈道宝 陈述政 陈文军  
 陈益定 戴岳楚 邓甬川 丁小文 杜向慧  
 樊静 方淑珍 冯庆菁 傅佩芬 郭贵龙  
 郭宇 胡桂女 胡晓清 黄建 黄黎明  
 李嘉根 李旭军 李占文 刘坚 龙景培  
 孟旭莉 舒敬德 宋向阳 孙可望 王蓓  
 王瓿晨 王跃珍 吴伟主 谢尚闹 谢小红  
 徐海滨 许红霞 杨红健 杨琛 杨林军  
 俞星飞 俞洋 张筱骅 郑敏 郑亚兵  
 朱娟英

编撰秘书(按姓氏拼音排序):

封伟亮 龚理杰 扈杰杰 梁晨露 乔恩奇  
 宣浩军 王晨 赵帅 竺美珍

## 附: 乳腺癌新辅助治疗共识投票结果 (2018)

- 1 未发现有远处转移的乳腺癌, 计划行局部治疗, 但化疗后未行局部治疗, 其初始全身治疗算不算新辅助治疗?  
A. 算(44.4%) B. 不算(40.0%) C. 弃权(15.6%)
- 2 对于可手术乳腺癌, 保乳是否是新辅助治疗的唯一目的?  
A. 是(2.2%) B. 不是(97.8%) C. 弃权(0)
- 3 新辅助化疗是否有可能提高可手术乳腺癌的生存率?  
A. 可能(81.5%) B. 不能(15.4%) C. 弃权(3.1%)
- 4 新辅助治疗前取得乳腺原发灶病理并行免疫组化检查, 您最推荐何种取材方法?  
A. 针吸细胞学检查(0)  
B. 弹射式空芯针穿刺(37.8%)  
C. 真空辅助乳腺活检系统(如麦默通、安珂等)(57.8%)  
D. 其他(4.4%)
- 5 新辅助治疗前是否应常规获得明确的原发灶免疫组化检测结果(至少包括 ER、PR、Ki-67、CerbB-2, 如 CerbB-2 为 2+行 FISH 或 CISH 检测):  
A. 总是需要(97.8%)  
B. 不一定需要(2.2%)  
C. 完全不需要(0)
- 6 可手术乳腺癌新辅助治疗:  
A. 仅适合需要降期保乳的患者(6.2%)  
B. 所有适合行辅助系统性治疗的乳腺癌都适合行新辅助治疗(70.8%)  
C. 其他(23.0%)
- 7 绝经后局部晚期 HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌新辅助治疗, 可考虑化疗同步内分泌治疗吗?  
A. 可以(60.0%) B. 不可以(33.3%) C. 弃权(6.7%)
- 8 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗优先考虑含曲妥珠单抗的方案?  
A. 是(97.8%) B. 不是(2.2%) C. 弃权(0)
- 9 三阴性乳腺癌新辅助化疗, ddAC-P 方案, 4 个周期 ddAC 后根据 RECIST 评价疗效 SD, 初治化疗前为可手术乳腺癌, 后续:  
A. 按原方案继续序贯 P(26.7%)  
B. 改化疗方案(11.9%)  
C. 改行手术(40.5%)  
D. 根据重新穿刺活检的病理评价(如 MP 评分)再决定(20.9%)
- 10 三阴性乳腺癌新辅助化疗, ddAC-P 方案, 4 个周期 ddAC 后根据 RECIST 评价疗效 SD, 初治化疗前为局部晚期乳腺癌(如 cT4N1M0)者, 后续:  
A. 按原方案继续序贯 P(33.3%)  
B. 改化疗方案(28.9%)  
C. 改行手术(8.9%)  
D. 根据重新穿刺活检的病理评价(如 MP 评分)再决定(28.9%)
- 11 建议新辅助化疗方案的所有周期都应在术前完成?  
A. 同意(62.2%) B. 不同意(37.8%) C. 弃权(0)
- 12 初始因肿瘤较大预估保乳后美容效果不佳, 先行新辅助治疗, 2 个周期后疗效评价 PR, 已达到预期保乳要求:  
A. 继续原方案治疗(40.0%)  
B. 直接行保乳手术(8.9%)  
C. 根据预估达到 pCR 的可能性来决策(42.2%)  
D. 弃权(8.9%)
- 13 局部晚期乳腺癌新辅助化疗后拟行腋清是否需要腋上组淋巴结清扫?(单选)  
A. 需要(66.7%) B. 不需要(26.7%) C. 弃权(6.6%)
- 14 新辅助化疗后的保乳切除范围?  
A. 按治疗前临床肿瘤范围进行保乳手术(8.9%)  
B. 按治疗后临床肿瘤范围进行保乳手术(17.8%)  
C. 综合新辅助前后的评估, 按介于两者之间的范围进行个体化保乳手术(71.1%)  
D. 弃权(2.2%)
- 15 cT2N1M0, 计划新辅助后保乳, 治疗前腋窝 LN 穿刺阳性, 完成计划治疗后原发灶评价 PR, 体检和影像学无异常肿大淋巴结:  
A. 腋窝清扫(26.7%)  
B. 行 SLNB, 如果 SLN 阴性保腋窝(17.8%)  
C. 可选择亚组人群或改变手术方式如靶向淋巴结切除才能保腋窝(46.6%)  
D. 弃权(8.9%)