

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000234

乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的预测因素分析

彭建珩, 宋俊龙, 厉红元

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨乳腺癌患者的一般临床因素和癌组织免疫组化(immunohistochemistry, IHC)对新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)(多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺)后达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的预测作用。**方法:**对 2012 年 1 月 1 日到 2012 年 12 月 31 日接受 NAC 的 257 例乳腺癌患者进行回顾性分析, 采用卡方检验和 logistic 回归分析对一般临床因素及 IHC 分子的表达水平进行比较。**结果:**257 例患者中, pCR 率为 16.3%。单因素分析:年龄、月经情况、平均体质指数(body mass index, BMI)、血型等与 pCR 无相关性, 肿瘤分期 T1($P=0.006$)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性($P=0.000$)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性($P=0.013$)、Ki67(增殖分数 $>30\%$, $P=0.004$)和生育 1 个孩子($P=0.032$)与 pCR 有相关性。多因素分析:生育 1 个孩子($OR=3.926$, $95\%CI=1.040\sim14.821$)、双阴性乳腺癌(double negative breast cancer, DNBC), ER、PR 均为阴性; $OR=7.248$, $95\%CI=2.453\sim21.416$)和 Ki67 $>30\%$ ($OR=4.355$, $95\%CI=1.513\sim12.537$)是 pCR 的独立预测因素。**结论:**生育 1 个孩子、DNBC 和 Ki67 $>30\%$ 对蒽环类 NAC 更容易取得 pCR。生育史是新发现的 NAC 非常重要的预测因素。

【关键词】乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全缓解; T 分期; 免疫组化; 生育史

【中图分类号】737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-09-23

Predictors of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Peng Jianheng, Song Junlong, Li Hongyuan

(Department of Endocrine and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the general clinical factors for patients with breast cancer and to identify predicting function of immunohistochemistry(IHC) for pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy(NAC) (docetaxel + epirubicin/pirarubicin + cyclophosphamide). **Methods:** From 1 January 2012 to 31 December 2012, 257 patients treated with NAC

作者介绍: 彭建珩, Email: hoopre@163.com,

研究方向: 乳腺肿瘤诊治。

通信作者: 厉红元, Email: hongyi_li@hotmail.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000234.html>

- [3] Tang W, Li Y, Yu D, et al. Targeting beta-transducin repeat-containing protein E3 ubiquitin ligase augments the effects of antitumor drugs on breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(5): 1904-1908.
- [4] Lau AW, Fukushima H, Wei W. The Fbw7 and betaTRCP E3 ubiquitin ligases and their roles in tumorigenesis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012(17): 2197-2212.
- [5] Kudo Y, Guardavaccaro D, Santamaria PG, et al. Role of F-box protein betaTrep1 in mammary gland development and tumorigenesis[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(18): 8184-8194.
- [6] Belaïdouni N, Peuchmaur M, Perret C, et al. Overexpression of human beta TrCP1 deleted of its F box induces tumorigenesis in transgenic mice[J]. Oncogene, 2005, 24(13): 2271-2276.
- [7] 周振宇, 涂康生, 张 竞, 等. Fbxw7 在肝癌中的表达及与肝癌细胞增殖相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(12): 1303-1306.
- [8] Buckley SM, Aranda-Orgilles B, Strikoudis A, et al. Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin-proteasome system[J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(6): 783-798.

- [9] Li S, Wang X, Li Y, et al. Bortezomib, a proteasome inhibitor, attenuates angiotensin II-induced hypertension and aortic remodeling in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78564.
- [10] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. Mol Cancer, 2013(12): 86.
- [11] Khan S, Lopez-Dee Z, Kumar R, et al. Activation of NF κ B is a novel mechanism of pro-survival activity of glucocorticoids in breast cancer cells[J]. Cancer Lett, 2013, 337(1): 90-95.
- [12] Saitoh T, Katoh M. Expression profiles of betaTRCP1 and betaTRCP2, and mutation analysis of betaTRCP2 in gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2001, 18(5): 959-964.
- [13] Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers[J]. Science, 2007, 318(5853): 1108-1113.
- [14] Su Y, Fu C, Ishikawa S, et al. APC is essential for targeting phosphorylated beta-catenin to the SCF β -TrCP ubiquitin ligase[J]. Mol Cell, 2008, 32(5): 652-661.

(责任编辑: 冉明会)

were included in this retrospective study. Data were compared using Chi-square, Fisher's exact tests, likelihood ratio or multivariate analysis of variance, etc. **Results:** Of the 257 breast cancer patients receiving NAC, 42 (16.3%) gained pCR. Five factors were associated with pCR: tumor grade T1 ($P=0.006$), estrogen receptor negative ($P=0.000$), progesterone receptor negative ($P=0.013$), Ki67 (proliferation scores $>30\%$, $P=0.004$) and giving birth to one child ($P=0.032$). In multivariate analysis, double negative breast cancer (DNBC) ($OR=7.248$, $95\%CI=2.453$ to 21.416), Ki67 (proliferation scores $>30\%$, $OR=4.355$, $95\%CI=1.513$ to 12.537), giving birth to one child ($OR=3.926$, $95\%CI=1.040$ to 14.821) were found to significantly correlate with pCR. **Conclusion:** DNBC, Ki67 (proliferation scores $>30\%$), giving birth to one child are more likely to experience pCR to NAC. Childbearing history is newly identified as an important predictor.

【Key words】breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathological complete response; tumor grade; immunohistochemistry; childbearing history

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)在乳腺癌的标准治疗中被广泛接受,不仅可以减小肿瘤的体积,使肿瘤降期,变不可手术为可手术,提高患者行保乳手术的概率,还可以检测肿瘤对化疗药物的敏感性,杀伤远处的微转移病灶等^[1]。研究证实,NAC后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的患者无病生存率(disease free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)明显提高^[2-4]。目前,NAC后的pCR率波动在6%~26%之间^[5],但对NAC后达到pCR的独立预测因素未得出一致的结论。本研究通过对蒽环类化疗方案的相关因素分析,主要目的是寻找能够预测pCR的相关因素,为患者制定个体化的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 患者资料

回顾性分析本院2012年1月至2012年12月收治的730名原发性乳腺癌患者的临床资料,其中男性2人,占0.27%。以行核心穿刺(core needle biopsy, CNB)明确病理诊断、完成标准4个周期NAC方案(多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺)的病人为研究对象,共257人(其中术前CNB标本有免疫组化报告的病例共147人,获得pCR的有32人)。全组病例均为女性,年龄28~69岁,平均 (48.3 ± 8.4) 岁。绝经前的患者143例(55.6%),绝经后的患者114例(44.4%)。平均体质指数(body mass index, BMI)为 23.7 ± 2.9 ,超重($BMI \geq 24$)和肥胖($BMI \geq 28$)^[6]分别占43.6%和7.0%。平均体表面积(body surface area, BSA)为 1.6 ± 0.1 。血型A、B、O、AB型的百分比分别为34.0%、24.1%、34.4%、7.5%。对患者生育的孩子按性别分为:男、女和混合组(分别为42%、37.7%和20.3%);根据生育的数量分为:生育1个孩

子和多个孩子组(67.1%和32.9%)。肿瘤T分期,T1期(肿瘤长径 ≤ 2 cm)89人(34.6%),T2期(2 cm $<$ 肿瘤长径 ≤ 5 cm)149人(58.0%),T3(肿瘤长径 >5 cm)和T4(侵犯肌肉或皮肤等组织)分别占2.7%和4.7%。导管癌有249名(96.9%),小叶癌2名,其余乳腺恶性肿瘤有6名(表1)。

1.2 NAC疗效评价标准

NAC后行手术切除的完整乳腺和淋巴结组织进行显微镜检查,乳腺和淋巴结中浸润性疾病完全消失,定义为pCR。对NAC后只有原位癌存在也认为是取得了pCR^[7]。

1.3 免疫组化结果判定

CNB标本和NAC后切除的乳腺与淋巴结标本组织均由重庆医科大学病理学教研室(科)进行分析。ER、PR $>10\%$ 认为是阳性,P53表达 $>10\%$ 认为是过度表达,Ki67增值率 $>13\%$ 认为是过度表达^[8]。由于本文缺乏Her-2免疫组化结果,因此忽略Her-2进行分型,把乳腺癌分子亚型分为luminal亚型(包括luminal A和luminal B)和DNBC(包括Her-2/neu型和Basal-like型)。根据美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology)和美国病理学家学会(College of American Pathologists)的推荐,标本中至少存在1%的肿瘤细胞的ER、PR阳性就可以认为ER和PR就是阳性^[9]。由于本文认为ER $\leq 10\%$ 为阴性,因此,定义ER表达率1%~10%为低表达,表达率低于1%为ER缺失。基于Fasching等^[10]证明Ki67增殖百分数与pCR率呈明显正相关,患者Ki67的增殖百分数位于30%~40%之间获得pCR的比例最高,因此本文也把Ki67增殖百分数30%作为截点进行分析,判断Ki67与pCR的相关性。

1.4 统计分析

对各项参数采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。对年龄、BMI、BSA、血型、生育情况、T分期、免疫组化标记物等参数采用卡方检验。对所有经卡方检验后 $P<0.05$ 的变量进行多因素logistic回归分析,方法采用向后逐步释然比检验,设置移除值为0.1,明确各项变量与pCR的相关性。双侧检验,卡方检验和多变量回归分析的检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 NAC 的疗效

行 CNB 明确病理诊断、完成标准 4 个周期 NAC 方案 (多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺) 的病人共 257 人,其中获得 pCR 有 42 人,pCR 率为 16.3%。

2.2 NAC 后获得 pCR 的预测因素的一般情况单因素分析

年龄、BMI、BSA、血型与 pCR 无相关性 (本文对年龄、BMI、BSA 进行了多个界点的分析,均无统计学意义,详见表 1)。月经正常和绝经患者无统计学差异。而对生育情况进行研究发现,男、女、混合组差异无统计学意义 ($P=0.054$)。生育 1 个孩子的患者与 pCR 呈正相关。pCR 组 T1 占 54.8%,而 no-pCR 只有 30.7%,组间具有统计学差异 ($P=0.002$)。随后对 T1 和 T2 分别进行卡方检验,发现只有 T1 与 pCR 相关 (表 1)。

2.3 IHC 和分子亚型分析

2.3.1 NAC 后获得 pCR 的 IHC 信息的单因素分析 (表 2) 术前 CNB 标本有 IHC 报告的病例共 147 人,获得 pCR 的有 32 人。在所有的具有 IHC 的 CNB 标本中,ER 阳性 90 例,占 61.2%,PR 阳性 70 例,占 47.6%。DNBC 有 52 例,占 35.4%。对乳腺癌分子亚型的分析发现,luminal 亚型是 DNBC 的近 2 倍 (64.6% vs. 35.4%)。P53 阳性率 60.5%。而 Ki67 绝大部分都是过度表达,有 115 人,占 78.2%。

32 份获得 pCR 的 CNB 病理报告中,ER、PR 大部分均为阴性,分别占 68.8%和 71.9%。12 例表现为 luminal 亚型,而 DNBC 有 20 例,分别占 37.5%和 62.5%;Ki67 过度表达 27 例,占 84.4%;P53 阳性有 20 例,占 62.5%。对 115 份 no-pCR 的 CNB 病理报告分析得出,ER、PR 表达与 pCR 刚好相反,大部分为阳性,百分比为 69.6%和 53%。对分子亚型分析后发现,luminal 亚型百分率明显高于 DNBC 亚型,分别为 73%和 27%。而 Ki67 和 P53 阳性率却与 DNBC 亚型基本一致,分别占 76.5%和 60%。

对免疫组化变量分别采用单因素 Pearson 卡方检验和风险评估,发现 ER 阴性、PR 阴性、DNBC 亚型与 pCR 相关,而 P53 阳性和 Ki67 阳性无相关性,但 Ki67>30%与 pCR 呈正相关。ER、PR 低表达各有 11 例和 16 例,占 7.5%和 10.9%,低表达组和缺失组对取得 pCR 无统计学差异 (表中未列出)。但对缺失组和表达率 $\geq 1\%$ 组经分析后,只有 ER 缺失组与 pCR 具有相关性 ($P=0.032$) (表 2)。

2.3.2 NAC 病人获得 pCR 的预测因素的多因素分析 (表 3) 单因素分析发现肿瘤 T 分期、生育数量、ER、PR、Ki67>30%与 pCR 有相关性。对以上因素进行多因素分析,因变量为 NAC 后的结果;pCR 赋值为 1,no-pCR 赋值为 0。自变量为 T 分期、IHC 分子亚型 (DNBC 和 luminal)、Ki67 (界点为 30%)、

表 1 NAC 后获得 pCR 的预测因素的一般情况单因素分析
Tab.1 Univariate analysis of general information of predictors gained pCR after NAC

	总例数(%)	pCR例数 (%)	no-pCR 例 数(%)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					
≤40	45(17.5)	10(22.2)	35(77.8)	1.379	0.240
>40	212(82.5)	32(15.1)	180(84.9)		
≤45	91(35.4)	16(17.6)	75(82.4)	0.158	0.691
>45	166(64.6)	26(15.7)	140(84.3)		
<50	154(59.9)	22(14.3)	132(85.7)	1.189	0.276
≥50	103(40.1)	20(19.4)	83(80.6)		
<55	190(73.9)	29(15.3)	161(84.7)	0.621	0.431
≥55	67(26.1)	13(19.4)	54(80.6)		
BMI					
≤20	20(7.8)	1(5.0)	19(95.0)	1.240	0.265
>20	237(92.2)	41(17.3)	196(82.7)	0.011	0.918
≥24	112(43.6)	18(16.1)	94(83.9)		
<24	145 (56.4)	24(16.6)	121(83.4)	0.453	0.501
<28	239(93)	38(15.9)	201(84.1)		
≥28	18(7)	4 (22.2)	14(77.8)		
BSA					
<1.6	155(60.3)	23(14.8)	132(85.2)	0.646	0.422
≥1.6	102(39.7)	19(18.6)	83(81.4)	2.753	0.097
<1.7	232(90.3)	35(15.1)	197(84.9)		
≥1.7	25(9.7)	7(28)	18(72)		
肿瘤 T 分期					0.002
T1	89(34.6)	23(25.8)	66(74.2)	7.501	0.006
T2	149(58.0)	19(12.8)	130(87.2)		
T3	7(2.7)	0	7(100)		
T4	12(4.7)	0	12(100)		
血型					
A	82(34)	13(15.9)	69(84.1)		
B	58(24.1)	12(20.7)	46(79.3)		
AB	18(7.5)	3(16.7)	15(83.3)		
O	83(34.4)	11(13.3)	72(86.7)		
后代性别				5.823	0.054
女性	78(37.7)	12(15.4)	66(84.6)		
男性	87(42.0)	17(19.5)	70(80.5)		
混合	42(20.3)	2(4.8)	40(95.2)		
生育数量					
1	139(67.1)	26(18.7)	113(81.3)	4.621	0.032
≥2	68(32.9)	5(7.4)	63(92.6)		
月经状态					
正常	143(55.6)	23(16.1)	120(83.9)		0.900
绝经	114(44.4)	19(16.7)	95(83.3)		
肿瘤组织学分类					
导管癌	249(96.9)	41(16.5)	208(83.5)		
小叶癌	2(0.8)	0	2(100)		
其他	6(2.3)	1(16.7)	5(83.3)		

生育数量,具体赋值情况见表 3。经过多因素分析后得出:单
后代 ($OR=3.926, 95\%CI=1.040\sim14.821$)、DNBC 亚型 ($OR=$

7.248, $95\%CI=2.453\sim21.416$)和 Ki67 $>30\%$ ($OR=4.355, 95\%CI=$
1.513~12.537)是 pCR 的独立预测因素。

表 2 NAC 后获得 pCR 的预测因素的 IHC 信息单因素分析
Tab.2 Univariate analysis of IHC information of predictors gained pCR after NAC

	总例数 (%)	pCR 例数 (%)	no-pCR 例数 (%)	P 值	OR	95%CI
ER						
阴性	57 (38.8)	22 (38.6)	35 (61.4)	0.000	5.029	2.157 ~ 11.724
阳性	90 (61.2)	10 (11.1)	80 (88.9)			
PR						
阴性	77 (52.4)	23 (29.9)	54 (70.1)	0.013	2.887	1.230 ~ 6.776
阳性	70 (47.6)	9 (12.9)	61 (87.1)			
P53						
阴性	58 (39.5)	12 (20.7)	46 (79.3)	0.798	1.111	0.496 ~ 2.490
阳性	89 (60.5)	20 (22.5)	69 (77.5)			
ki67						
阴性	32 (21.8)	5 (15.6)	27 (84.4)	0.341	1.657	0.581 ~ 4.721
阳性	115 (78.2)	27 (23.5)	88 (76.5)			
分子亚型						
DNBC	52 (35.4)	21 (40.4)	31 (59.6)	0.000	5.173	2.338 ~ 11.956
luminal	95 (64.6)	11 (11.6)	84 (88.4)			
ER						
缺失	46 (31.3)	15 (32.6)	31 (67.4)	0.032		
≥1%	101 (68.7)	17 (16.8)	84 (83.2)			
PR						
缺失	61 (41.5)	16 (26.2)	45 (73.8)	0.270		
≥1%	86 (58.5)	16 (18.6)	70 (81.4)			
IHC 分子亚型 (ER/PR 缺失)						
luminal	105 (71.4)	19 (18.1)	86 (81.9)	0.088		
DNBC	42 (28.6)	13 (31.0)	29 (69.0)			
Ki67						
≤30%	96 (65.3)	14 (14.4)	83 (85.6)	0.004	3.140	1.401 ~ 7.020
>30%	51 (34.7)	18 (34.6)	34 (65.4)			

表 3 NAC 后获得 pCR 的预测因素多因素分析
Tab.3 Multivariate analysis of predictors gained pCR after NAC

参数	自变量赋值	回归系数	Wald	P 值	OR	95% CI
T						
T1	1	1.040	3.636	0.057	2.830	0.971 ~ 8.245
T2~T4	0					
IHC 分子亚型分类						
DNBC	1	1.981	12.840	0.000	7.248	2.453 ~ 21.416
luminal	0					
Ki67						
>30%	1	1.471	7.441	0.006	4.355	1.513 ~ 12.537
≤30%	0					
生育数量						
1	1	1.368	4.072	0.044	3.926	1.040 ~ 14.821
≥2	0					

3 讨论

为了让病人获得最佳的治疗效果和预后,个体化的 NAC 就显得尤为重要,关键在于:①辨别病人的特点;②选择最佳的方案。在 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) 的 B-18 研究项目中^[3],中位随访 9 年,取得 pCR 的病病人的 DFS 和 OR 分别是 75% 和 85%,明显优于 no-pCR 的病人 (58% 和 73%),后来的 NSABP B-27 研究项目也取得了相似的结果^[4]。因此,明确哪些因素与 pCR 具有相关性,直接影响着治疗方案的选择,对个体化治疗的效果和预后有着非常重要的意义。

血型、生育情况对 pCR 的影响,却鲜见有文章报道。那么,女性生育情况是否对 NAC 的效果有影响呢? 为了对个体化治疗更加细致的探讨,本文对后代人数做了 1 项统计,发现生育 1 个孩子是 pCR 的独立影响因素,是生育多个孩子取得 pCR 率的近 4 倍。可以看出,生育数量超过 1 个,将会降低患者对 NAC 的敏感性。但后代数量是否会影响患者的 OS 和 DFS,需要在后续的研究中进行探讨。除此之外,患者的年龄、BMI、BSA、月经情况均与 pCR 无明显相关性。有文献报道^[11],BMI ≥ 25 的患者不容易取得 pCR。因此需要更多的更准确的数据进一步研究。研究证实 T1 是 pCR 的独立预测因素^[10,12],肿瘤越小患者越容易取得 pCR,这点与本文的结论基本一致。多因素分析,T1 不是 pCR 的预测因素。T3、T4 期肿瘤均未发现取得 pCR。临床上,对于晚期乳腺癌病人,NAC 的目的不是取得 pCR,而是减小肿瘤的体积,变不可手术为手术,争取做到完整切除肿瘤,提高患者的 DFS 和 OS。

在 ETOBC (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) 对 NAC 的多变量分析结论中,ER 被发现是与 pCR 唯一相关的变量^[13],这项结论也和 Berry 等的一项大型研究相一致^[14]。在 Carey 等^[15]的研究中 ($n=107$),DNBC 也表现出更高的 pCR 率 (分别为 36% 和 27%),而 luminal 亚型的 pCR 百分比为 7%。有研究显示,双阴性乳腺癌的 pCR 百分率是 luminal 型肿瘤组的 pCR 的 12 倍^[16]。本文中,DNBC 在 (ER、PR $\leq 10\%$) 蒽环类药物 NAC 后的 pCR 百分率为 40.4%,是 luminal 亚型的 pCR 百分比的近 7.3 倍,原因可能是 DNBC 具有较高增殖和分化能力,预示着其对化疗更加的敏感。因此,对于临床工作中,

核心穿刺结果显示为 ER 或 PR 表达不高于 10% 的患者,尽可能给与蒽环类 NAC。为什么 ER 和 (或) PR 阳性病人不容易取得 pCR,可能是由于 luminal 亚型病人对化疗产生的细胞毒效应不敏感。TOMOFUMI 等^[17]的研究中,所有绝经后的病人取得 pCR 都是 ER 阴性,对于所有绝经前的病人,大部分 pCR 病人都是 ER 阴性。在绝经后的病人,化疗更加具有细胞毒效应。众所周知,化疗不仅有细胞毒效应,而且对于未绝经的病人有激素效应。这个就可以解释,化疗导致的卵巢功能抑制可能是 ER 阳性未绝经病人取得 pCR 的主要原因,而本文中月经情况与 ER、PR 无相关性。而 luminal 亚型对内分泌治疗却高度敏感,采取新辅助内分泌治疗是一个不错的选择。在 2009 年 St.Gallen 会议上,座谈小组建议给所有能检测到 ER 的病人实施内分泌治疗。而本文 ER、PR 低表达占 7.5% 和 10.9%,这部分人可能会从中获益。NOAH (Neoadjuvant Herceptin study) 研究证实,术前标准化疗联合 herceptin 的新辅助治疗方案不仅可以提高患者的 pCR 百分率和 OS,而且能提高 DFS^[18]。由此,在个体化治疗方案中,新辅助内分泌 (靶向) 化疗治疗将来也许可以作为对 NAC 不敏感病人的标准治疗方法。

本文中,Ki67 与 pCR 无明显相关性,而 Ki67 $> 30\%$ 与 pCR 具有相关性。经多因素分析,Ki67 > 30 是 pCR 的独立预测因素之一,这一点与 Yerushalmi 等^[19]的结论一致。进一步经过独立分层卡方分析后得出,DNBC 亚型中 Ki67 高表达 (增殖百分数 $> 30\%$) 的 pCR 率是低表达病人的 4.2 倍,这一点对临床用药具有一定的指导意义。

NAC 后取得 pCR 的一个非常重要的意义在于,患者的 OS 和 DFS 可以获得明显的改善。NSABP B-18 和 B-27 研究项目指出,取得 pCR 的患者的 OS 和 DFS 明显高于 no-pCR 患者。因此,pCR 可以作为患者预后的一个评价标准,甚至可以作为评价 NAC 药物效果的终点,缩短随访时间。而有意思的是,Caudle 等^[20]发表在《临床肿瘤学杂志》上关于对 NAC 中疾病进展的研究发现,疾病进展率为 3%,独立预测指标包括:双阴性乳腺癌、高 Ki67 表达、核分级、肿瘤 T 分期和人种等。这个结果与取得 pCR 的独立预测指标有重叠因素。但是,疾病进展却不是患者长期 DFS 和 OS 的预测指标^[20]。在包括 Ki67 的多基因测试中,高增殖性是复发的主要风险因素,已经在 Harbeck 等的研究^[21]中得到了证明,而高增殖性

也是 pCR 的独立预测因素,那么 pCR 和肿瘤复发的 Ki67 等高增殖基因的表达率是否有分界点,需要更进一步的研究。Ju 等^[22]在 pCR 的乳腺癌复发因素研究,平均随访时间在 47.2 月,对手术和化疗方式、人种、手术前后的淋巴结情况、三阴性乳腺癌等进行了分析,发现只有人种是局部复发唯一的预测因素。而对 pCR 患者的复发的预测因素需要更多的研究来明确。

综上所述,DNBC、Ki67>30%、生育 1 个孩子是 pCR 的独立预测因素,将对乳腺癌风险和治疗方法的选择上提供重要依据。在个体化化疗治疗和改善患者预后中发挥重要作用。生育 1 个孩子患者 NAC 的 pCR 率高于生育多个孩子的患者,需要在以后更大样本的研究中进行进一步的证实。

参 考 文 献

- [1] Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Surg Oncol*, 2008, 17(4): 301-311.
- [2] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 李晓燕, 姜 勇, 胡 楠, 等. 2010 年我国成年人超重及肥胖流行特征[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(8): 683-686.
- [7] Pu RT, Schott AF, Sturtz DE, et al. Pathologic features of breast cancer associated with complete response to neoadjuvant chemotherapy: importance of tumor necrosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(3): 354-358.
- [8] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750.
- [9] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [10] Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment[J]. *BMC Cancer*, 2011(11): 486.
- [11] Chen S, Chen CM, Zhou Y, et al. Obesity or overweight is associated with worse pathological response to neoadjuvant chemotherapy among Chinese women with breast cancer[J]. *PloS One*, 2012, 7(7): e41380.
- [12] Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2): 460-469.
- [13] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8715-8721.
- [14] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer[J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1658-1667.
- [15] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [16] Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Increasing steroid hormone receptor expression defines breast cancer subtypes non-responsive to preoperative chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(2): 359-369.
- [17] Osaka T, Nishimura R, Okumura Y, et al. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(1): 66-71.
- [18] Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the Neoadjuvant Herceptin (NOAH) study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(10): 856-863.
- [19] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 174-183.
- [20] Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1821-1828.
- [21] Harbeck N, Salem M, Nitz U, et al. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(8): 584-594.
- [22] Ju NR, Jeffe DB, Keune J, et al. Patient and tumor characteristics associated with breast cancer recurrence after complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(1): 195-201.

(责任编辑:冉明会)