

乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素探究

汤靖岚 侯春杰 范小明

[摘要] 目的 探寻乳腺癌患者病理、临床资料及原发癌灶超声特征中与新辅助化疗效果相关的影响因素。方法 回顾性采集126例确诊的女性初发乳腺癌患者,所有患者均在完成新辅助化疗方案后行根治性手术治疗,并根据术后病理是否获得完全缓解进行分组,分析两组新辅助化疗前的临床一般资料、原发癌灶超声图像特征及术前空芯针穿刺标本的病理信息,来分析乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素。结果 126例入组病例,21例获得病理完全缓解,完全缓解率为16.67%。两组在分子分型、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)表达、肿瘤大小以及肿瘤边界比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=37.27、14.18、8.07、11.63, P 均 <0.05)。多因素分析显示,分子分型、TILs、肿瘤边界是乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素(OR 分别=6.72、3.56、1.74, P 均 <0.05)。结论 分子分型、TILs表达以及肿瘤边界是乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素。

[关键词] 乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全缓解

Influencing factors of pathological complete remission of breast cancer neoadjuvant chemotherapy TANG Jinglan, HOU Chunjie, FAN Xiaoming. Department of Ultrasonography, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China.

[Abstract] **Objective** To explore the related factors that influence the effect of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer. **Methods** A total of 126 women diagnosed with primary breast cancer were retrospectively collected. All the patients received radical surgery after completing NAC and were divided into two groups according to whether pathological complete remission (pCR) was obtained. Clinical general data, ultrasonographic features of primary cancer lesions and pathological information of preoperative core needle puncture specimens were analyzed to explore the factors influencing the pCR of NAC. **Results** Of 126 cases, 21 cases obtained pCR, the pCR rate was 16.67%. There were significant differences in molecular typing, expression of tumor infiltrating lymphocytes, tumor size and tumor boundary ($\chi^2=37.27, 14.18, 8.07, 11.63, P<0.05$). The logistic analysis showed that the molecular typing, expression of tumor infiltrating lymphocytes, and tumor boundary were the factors influencing the pCR of breast cancer NAC ($OR=6.72, 3.56, 1.74, P<0.05$). **Conclusions** Molecular typing, expression of tumor infiltrating lymphocytes, and tumor boundary are the factors influencing the pCR of breast cancer NAC.

[Key words] breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathological complete remission

普遍认为,在新辅助化疗方案中获得病理

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.02.005

基金项目:浙江省科技厅公益项目(2017C33097);浙江省医药卫生科技计划青年人才项目(2019RC125)

作者单位:310014 浙江杭州,浙江省人民医院,杭州医学院附属人民医院超声科

通讯作者:侯春杰,Email:houchunjie@hmc.edu.cn

学完全缓解(pathological complete remission, pCR)的乳腺癌患者可显著改善预后,实现更长的无病生存期和总生存期^[1]。本次研究回顾性地收集女性乳腺癌患者新辅助化疗前的原发癌灶超声图像、临床资料、病理免疫组化等信息,来探索其中与pCR相关的影响因素,以期对规范新辅助化疗适应证提供帮助,对提高化疗效率,避免化疗不敏感患者过度

治疗具有重要的指导意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2013年1月至2017年12月期间在浙江省人民医院甲乳外科确诊的女性初发乳腺癌患者126例,年龄23~67岁,平均年龄(43.89±9.57)岁。纳入标准为:无远隔部位转移;治疗前后的临床、影像学 and 病理学数据完整。排除标准为:治疗前接受其他全身或局部治疗;身患其他严重疾病可能会影响治疗和疗效评估;哺乳期和妊娠期乳腺癌。所有患者均在完成新辅助化疗方案后行根治性手术。

1.2 方法 根据术后病理pCR情况将研究对象分为pCR组和未缓解组。pCR定义为乳腺原发灶和患侧腋窝淋巴结在术后病理中表现为无浸润性肿瘤残留,原位癌残留与否不计入考虑。通过查阅临床病历系统收集两组对象新辅助化疗前的一般临床资料,包括患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、哺乳史、是否绝经、乳腺癌家族史。通过查阅病理报告系统,分析两组对象的新辅助化疗前穿刺标本的各项免疫组化参数,包括组织学分级、分子分型、Ki67指数、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)表达。其中乳腺癌可分为四种分子亚型:Luminal A型、Luminal B型、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达型和基底细胞样型(三阴性)^[4,5]。通过查阅超声报告系统收集两组对象新辅助化疗前的原发癌灶超声图像,包括肿瘤大小、边界、内部回声、微钙化、血流信号、血流阻力指数、同侧腋窝淋巴结转移。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 126例患者中pCR组有21例,完全缓解率为16.67%;未缓解组有105例。pCR组和未缓解组的各项监测指标比较见表1。

由表1可见,两组在分子分型、TILs、肿瘤大小以及肿瘤边界比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=37.27、14.18、8.07、11.63, P 均 <0.05)。年龄、BMI值、哺乳史、绝经、乳腺癌家族史、组织学分级、Ki67指数、肿瘤内部回声、微钙化、血流信号、血流阻力指数以及同侧腋窝淋巴结转移情况的组间比较差异无统

计学意义(χ^2 分别=0.60、1.04、0.44、2.06、0.43、0.16、2.29、0.00、0.81、1.87、2.57、3.53, P 均 >0.05)。

表1 pCR组和未缓解组的各项监测指标比较

指标		pCR组	未缓解组
年龄	≤40岁	8(38.10)	31(29.52)
	>40岁	13(61.90)	74(70.48)
BMI值	≤25 kg/m ²	14(66.67)	81(77.14)
	>25 kg/m ²	7(33.33)	24(22.86)
哺乳史		15(71.43)	82(78.10)
绝经		13(61.90)	47(44.76)
乳腺癌家族史		3(14.29)	10(9.52)
组织学分级	1级	1(4.76)	4(3.81)
	2级	15(71.43)	72(68.57)
	3级	5(23.81)	29(27.62)
分子分型	Luminal A型	0	24(22.85)
	Luminal B型	5(23.81)	66(62.86)
	HER-2过表达型	6(28.57)	7(6.67)
Ki67指数	三阴性	10(47.62)	8(7.62)
	≤14%	3(14.29)	32(30.48)
TILs	>14%	18(85.71)	73(69.52)
	阴性	7(33.33)	79(75.24)
肿瘤大小	阳性	14(66.67)	26(24.76)
	≤3 cm	13(61.90)	31(29.52)
边界	>3 cm	8(38.10)	74(70.48)
	清晰	12(57.14)	22(20.95)
内部回声	不清晰	9(42.86)	83(79.05)
	高/等回声	4(19.05)	19(18.10)
微钙化	低回声	17(80.95)	86(81.90)
	血流信号	11(52.38)	66(62.86)
血流阻力指数	乏血流	5(23.81)	13(12.38)
	富血流	16(76.19)	92(87.62)
同侧腋窝淋巴结转移	≥0.7	15(71.43)	90(85.71)
	<0.7	6(28.57)	15(14.29)
		9(42.86)	68(64.76)

2.2 多因素logistic回归分析结果 分子分型、TILs、肿瘤边界是乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素(OR 分别=6.72、3.56、1.74, P 均 <0.05)。

3 讨论

乳腺癌作为女性常见的恶性肿瘤之一,由于逐

年提高的发病率已成为威胁女性健康的头号杀手。乳腺癌新辅助化疗作为综合治疗的重要组成部分,旨在减少肿瘤体积,实现临床降期,使患者重获手术机会^[2]。新辅助化疗后获得pCR的患者则可显著改善预后,实现更长的无病生存期和总生存期。然而研究显示,乳腺癌患者获得pCR的比例约为20%^[3],约有10%~35%的患者出现化疗耐药,甚至在化疗期间疾病也会进展,从而失去通过早期手术控制疾病的机会。因此,探寻与pCR相关的影响因素对提高新辅助化疗效率至关重要。

本次研究结果表明,新辅助治疗后pCR乳癌患者与未缓解患者比较,分子分型、TILs表达肿瘤大小及肿瘤边界比较,都有明显的差异(P 均 <0.05)。根据雌激素受体、孕激素受体以及HER-2的不同表达,乳腺癌可分为四种分子亚型:Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和基底细胞样型(三阴性)^[4,5]。TILs是指存在于肿瘤癌巢内及间质中的以淋巴细胞为主的异质性淋巴细胞群体。TILs反映了原发癌灶的免疫信息,表明机体已开始针对癌细胞启动免疫应答。在很多研究中,TILs阳性表达被看做是pCR的独立预测指标,提示较好的预后^[6,7]。对于乳腺癌原发灶超声影像学特征在pCR中的预测价值,目前国内外研究者仅对肿瘤大小的预测价值达成共识,即原发灶大小与pCR获得率呈负相关,但对诊断临界值尚未有统一标准。与边界不清的乳腺癌相比,边界清晰的乳腺癌具有更高的pCR率。引起该差异的具体原因尚不明确,可能与乳腺癌分子受体表达不同有关。有研究表明,乳腺癌原发灶边界是否清晰与雌激素受体表达有关,雌激素受体阴性乳腺癌(包括三阴型和HER-2过表达型乳腺癌)通常具有更清晰的边界,高回声晕和毛刺征少见,但更具侵袭性^[8]。而雌激素受体阳性乳腺癌(Luminal型)通常边界模糊,周围结缔组织反应性增生形成的毛刺征与高回声晕或可减慢癌细胞的扩散速度,可视为一种早期的保护机制。

本次研究进一步回归分析结果显示,分子分型、TILs表达、肿瘤边界是乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素(P 均 <0.05),可见三阴型和HER-2过表达型乳腺癌患者、肿瘤浸润淋巴细胞表达阳性及患者肿瘤边界清晰患者新辅助化疗效果更好,pCR率更高。临床决策时或可参考以上影响因素,针对不同预期结果的患者选择最适宜治疗方

案,以保障患者获益最大化。

这项研究也存在一些局限性。首先,这项研究并不是随机的病例对照试验。其次,由于本研究样本量限制,可能存在一些不可避免的偏倚。为了克服这些局限性,未来需要进行更大规模的前瞻性研究。

参考文献

- 1 Berruti A, Amoroso V, Gallo F, et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3883-3891.
- 2 Thill M, Pisa G, Isbary G. Targets for neoadjuvant therapy - the preferences of patients with early breast cancer [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016, 76(5): 551-556.
- 3 Marco C, Aron Goldhirsch. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: any progress? [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 131-132.
- 4 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- 5 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.
- 6 Rao N, Qiu J, Wu J, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes and the expression of topoisomerase II α in the prediction of the clinical outcome of patients with triple-negative breast cancer after taxane-anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy [J]. *Chemotherapy*, 2017, 62(4): 246-255.
- 7 Loi S, Sirtaine N, Piete F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 860-867.
- 8 姜文彬, 任甫. 乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(2): 89-94.

(收稿日期 2018-11-22)

(本文编辑 蔡华波)