

香港乳癌資料庫簡報 HKBCR Bulletin

2017年9月 第8期 September 2017 Issue 8

手術前的前置化療有助香港乳癌患者縮小腫瘤 及進行乳房保留手術

前言

手術前的前置化療（前置化療）是指治療癌症時，在外科手術前進行化療。這個療法在1980年代開始採用，治療屬於局部晚期、不能施手術醫治的乳癌，療法的目標是縮小腫瘤使外科手術能順利進行。過去幾十年，前置化療也用於可進行手術的早期乳癌患者，結果亦顯示前置化療能有效縮小腫瘤¹⁻³，使一些原本從診斷顯示只能接受全乳切除手術的患者能接受乳房保留手術。相比全乳切除手術，乳房保留手術的創傷較小，康復較快，而且對患者的社交、心理及外觀的影響較少⁴。

研究顯示前置化療在防止乳癌復發方面與輔助化療有同等效用⁵。最新的一個報告（St. Gallen 2017 consensus report）⁶建議屬於第二型人類上皮生長因子受體（HER2）呈陽性，三陰性，以及第II或第III期的患者應該選擇接受前置化療。

本研究的目的如下：

- 1) 調查香港乳癌資料庫的登記患者隨時間接受前置化療的情況；
- 2) 根據以下方面，評估前置化療對本地乳癌患者的效用：
 - i) 病理完全緩解（pCR）⁷ 率；
 - ii) 乳癌保留手術比率；
 - iii) 乳癌生物標記的轉變，包括雌激素受體（ER），黃體素受體（PR），第二型人類上皮生長因子受體（HER2），和Ki-67增生指數。

研究方法

我們從香港乳癌資料庫中，擷取了12,763名在2006-2015年確診入侵性乳癌的女性患者紀錄。12,763名患者當中有962名接受了前置化療，其中9名在香港以外地方接受前置化療的患者並沒有包括在本研究內，因為她們接受前置化療的地區臨床治療方式可能有別於本地。另外還有25名患者也沒有包括在本研究內，因為她們在手術前同時或先後接受了前置化療和前置內分泌治療，而本研究的目的是集中研究前置化療的好處。因此，這項研究一共涵蓋12,729名患者，調查她們接受前置化療的情況。而928名接受前置化療的患者的資料，則根據不同生

物學亞型去分析病理完全緩解率和乳房保留手術，用作評估前置化療的效用。不同生物學亞型的定義列於表1⁸。病理完全緩解率的定義是在手術後在乳房（ypT0）及腋下淋巴結（ypN0）沒有發現入侵性癌細胞或手術後只有在乳房組織內殘留原位癌細胞（ypTis）⁷。

表1 根據免疫組織化學的乳癌生物學亞型

生物學亞型	ER及 / 或PR	HER2	Ki-67 指數
管腔A型	陽性	陰性	<14%
管腔B型（HER2呈陰性）	陽性	陰性	≥14%
管腔B型（HER2呈陽性）	陽性	陽性	任何
管腔A/B型（HER2呈陰性）	陽性	陰性	資料不詳
HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）	陰性	陽性	任何
三陰性	陰性	陰性	任何

ER：雌激素受體；PR：黃體素受體；HER2：第二型人類上皮生長因子受體

研究結果

A. 接受前置化療的患者比例在2006-2010年與2011-2015年期間上升

按照確診的年份，12,729名患者被分成2006-2010及2011-2015兩個組別來研究接受前置化療的變化。研究發現這兩組患者在以下的幾項特徵相似：a) 確診時的癌症期數，b) 生物學亞型，c) 患者接受化療機構（私營或公營）的分佈。儘管如此，我們觀察到接受前置化療的患者比例將近倍增，從2006-2010年間的4.8%大幅增加到2011-2015年間的9.4%（ $p<0.001$ ）（表2）。

進一步的分析顯示，接受前置化療的比例顯著增長見於所有癌症期數的患者，除了第I期（表2）。最明顯見於第IIB期癌症的患者（從2006-2010年間的5.9%上升至2011-2015年間的13.3%， $P<0.001$ ）及第III期癌症（從18.1%上升至32.4%， $p<0.001$ ）（以在研究期間接受前置化療及沒有接受前置化療的患者總人數計算）。各種生物學亞型的患者接受前置化療的比例在這兩段研究期間也有顯著大幅增加。特別是三陰性亞型的患者（將近三倍增長，從4.8%到12.3%）、HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）的患者（從5.7%上升至13.1%）、及管腔B型（HER2呈陽性）的患者（從7.9%上升至16.1%）（ $p<0.001$ ）（表2）。

表2 兩個確診乳癌時期接受前置化療的患者人數 (%)

	所有患者			患者人數 (%)			患者人數 (%)			P值 (兩個時期 接受前置 化療的比例)
	總數	接受前置 化療患者		總數	接受前置 化療患者		總數	接受前置 化療患者		
總數	12,729	928	(7.3)	5,881	284	(4.8)	6,848	644	(9.4)	<0.001
年齡組別										
<40	1,304	160	(12.3)	678	41	(6.0)	626	119	(19.0)	<0.001
40-69	9,979	749	(7.5)	4,548	235	(5.2)	5,431	514	(9.5)	<0.001
70或以上	775	15	(1.9)	337	6	(1.8)	438	9	(2.1)	0.783
資料不詳	671	4	(0.6)	318	2	(0.6)	353	2	(0.6)	0.917
癌症期數 *										
I	4,528	3	(0.1)	2,089	1	(<0.1)	2,439	2	(0.1)	N/A
IIA	3,581	104	(2.9)	1,746	25	(1.4)	1,835	79	(4.3)	<0.001
IIB	1,831	181	(9.9)	846	50	(5.9)	985	131	(13.3)	<0.001
III	2,033	524	(25.8)	939	170	(18.1)	1,094	354	(32.4)	<0.001
IV	348	0	(0.0)	141	0	(0.0)	207	0	(0.0)	N/A
未能分期	408	116	(28.4)	120	38	(31.7)	288	78	(27.1)	0.247
生物學亞型										
管腔A型	2,328	50	(2.1)	1,130	13	(1.2)	1,198	37	(3.1)	0.004
管腔B型 (HER2呈陰性)	2,437	180	(7.4)	984	47	(4.8)	1,453	133	(9.2)	<0.001
管腔B型 (HER2呈陽性)	1,484	179	(12.1)	725	57	(7.9)	759	122	(16.1)	<0.001
管腔A/B型 (HER2呈陰性)	3,214	127	(4.0)	1,465	38	(2.6)	1,749	89	(5.1)	0.001
HER2呈陽性 (ER及PR呈陰性)	1,241	113	(9.1)	668	38	(5.7)	573	75	(13.1)	<0.001
三陰性	1,439	129	(9.0)	643	31	(4.8)	796	98	(12.3)	<0.001
資料不詳	586	150	(25.6)	266	60	(22.6)	320	90	(28.1)	0.293

ER：雌激素受體；PR：黃體素受體；HER2：第二型人類上皮生長因子受體

* 癌症期數是指臨床期數 (接受前置化療的患者) 或病理學期數 (非接受前置化療的患者)

不適用：沒有提供卡方檢定 (chi-square test) 是因為接受前置化療的患者人數過少 (第I期) 或沒有患者接受前置化療 (第IV期)

B. 接受前置化療的患者特徵

接受前置化療的928名患者當中，年齡中位數是48歲 (四分位距：42-55歲，範圍：21.0-80.0歲)，半數 (54.7%) 患者確診前未停經。臨床入侵性腫瘤大小的中位數是4.0厘米 (範圍：0.3-20.0厘米)。接受前置化療的患者特徵，包括停經狀況、生物學亞型、臨床腫瘤、淋巴結和癌症期數都列於附錄表I。

年齡少於40歲患者中有12.3%接受了前置化療，比例高於40-69歲的7.5%和70歲或以上的1.9% (表2)。接受前置化療的比例與確診時的癌症期數呈現正比，接受前置化療的患者比例從第IIA期的2.9%增加到第III期的25.8% (表2)。數據亦顯示較多屬於管腔B型 (HER2呈陽性) 或HER2呈陽性 (ER及PR呈陰性) 或三陰性等亞型的乳癌患者接受前置化療 (比例分別為12.1%，9.1%及9.0% (表2))。

C. 前置化療使用的藥物

表3顯示患者使用的前置化療藥物。HER2呈陽性的患者中，三分之二使用了抗HER2藥物，比例從2006-2010年間的47.9%上升

至2011-2015年間的73.9%。HER2呈陰性或HER2資料不詳的患者當中，前置化療最常使用的是含蒽環類和紫杉醇的藥物。

表3 前置化療使用的藥物

前置化療的藥物	總數	患者人數 (%)	
		2006-2010	2011-2015
HER2呈陽性的患者 (人數=293)			
含抗HER2藥物	192 (65.5)	45 (47.9)	147 (73.9)
含蒽環類藥物	42 (14.3)	36 (38.3)	6 (3.0)
含紫杉醇藥物	23 (7.8)	7 (7.4)	16 (8.0)
含蒽環類和紫杉醇藥物	28 (9.6)	6 (6.4)	22 (11.1)
其他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
資料不詳	8 (2.7)	0 (0.0)	8 (4.0)
HER2呈陰性或HER2資料不詳患者 (人數=635)			
含抗HER2藥物	31 (4.9)	7 (3.7)	24 (5.4)
含蒽環類藥物	142 (22.4)	85 (44.7)	57 (12.8)
含紫杉醇藥物	80 (12.6)	31 (16.3)	49 (11.0)
含蒽環類和紫杉醇藥物	336 (52.9)	60 (31.6)	276 (62.0)
其他	22 (3.5)	3 (1.6)	19 (4.3)
資料不詳	24 (3.8)	4 (2.1)	20 (4.5)

HER2：第二型人類上皮生長因子受體

D. 對前置化療的反應

i) 病理完全緩解 (pCR) 率

在接受前置化療的乳癌患者中，五分之一（19.4%）達到乳房和腋下淋巴結病理完全緩解（圖1）。就生物學亞型對病理完全緩解的分析顯示，HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）亞型的患者有最佳效果，將近半數（48.6%）患者達到病理完全緩解（ $p<0.001$ ）。而管腔B型（HER2呈陽性）和三陰性亞型患者達到病理完全緩解的比例分別是28.0%和29.6%，都顯著高於其他亞型。

為研究病理完全緩解的相關因素進行了單變量和多變量的分析（沒有顯示數據）。多變量分析發現，有利於病理完全緩解的重要因素包括黃體素受體呈陰性和HER2呈陽性。其他因素，包括年齡、停經狀況、臨床腫瘤和淋巴結期數、雌激素受體狀況和Ki-67增生指數都與病理完全緩解無關。

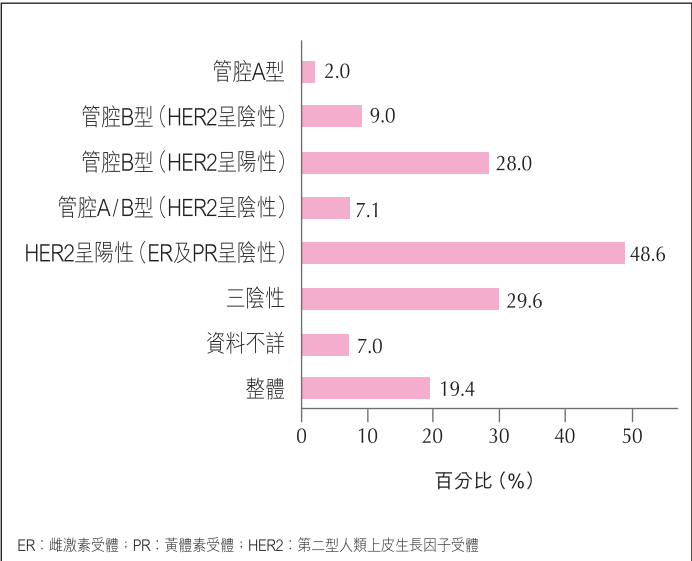


圖1 不同生物學亞型患者達到病理完全緩解 (pCR) 的比例 (人數=926) ($p<0.001$)

ii) 前置化療患者接受乳房保留手術的比例

前置化療其中一個好處是容許在前置化療之後進行乳房保留手術。圖2顯示按照臨床癌症期數，接受前置化療的患者進行不同種類外科手術的比例。數據顯示臨床第IIA期的患者有最佳效果；當中52.9%進行了乳房保留手術，病理第II期沒有接受前置化療的患者則有34.2%進行乳房保留手術。其次有效果良好的是臨床第IIB期的患者；當中41.2%在前置化療之後進行了乳房保留手術。即使是臨床第III期的患者，也有14.4%在前置化療之後進行乳房保留手術。

iii) 前置化療後乳癌生物標記的轉變

表4顯示患者的雌激素受體，黃體素受體和HER2在接受前置化療前後的轉變。在前置化療前或後或前後沒有生物標記數據的患者將不入於分析之內。大部分患者的雌激素受體狀況都沒有變化，但是6.2%從呈陽性變成呈陰性或相反（ $p<0.001$ ）。至於黃體素受體狀況，超過80%患者沒有變化，但是有17.4%患者出現變化（ $p<0.001$ ）。接受前置化療的患者當中，12.2%的HER2狀況出現轉變（ $p<0.001$ ）。至

於Ki-67增生指數方面，在247名有Ki-67指數的患者中，有102名（41.3%）的增生指數在前置化療之後顯示有明顯改變（ $p<0.001$ ）（表5）。

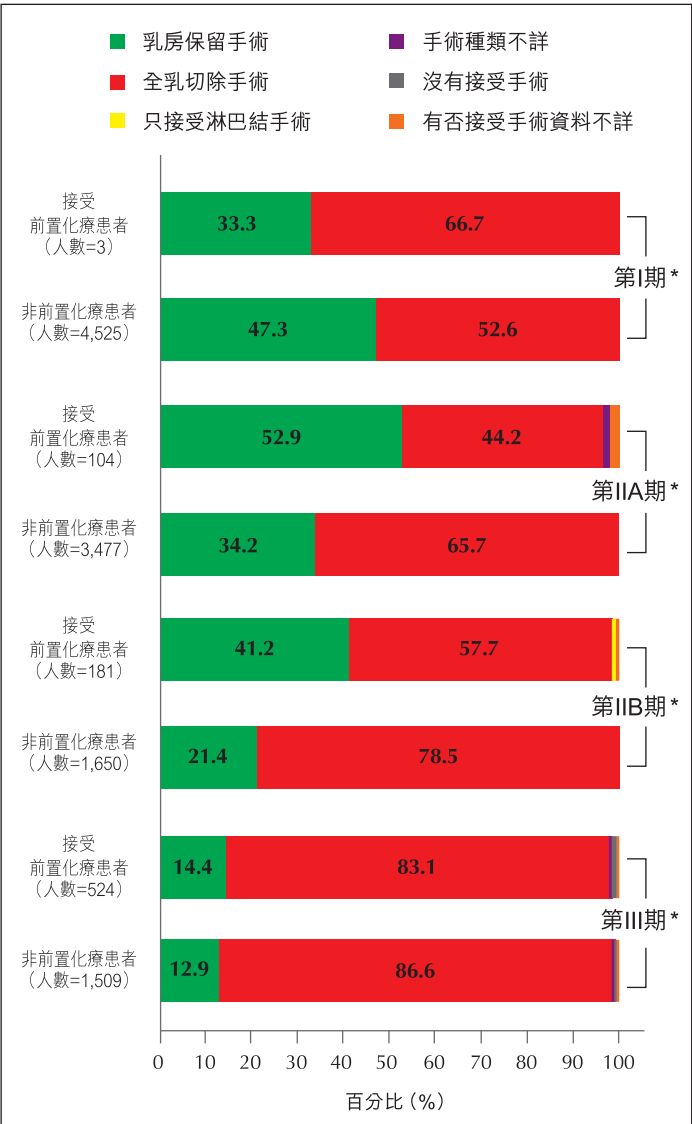


圖2 按癌症期數分析接受前置化療及非前置化療患者的手術類型

表4 前置化療後生物標記狀況變化			
	ER	PR	HER2
可進行評估的數據	518	511	508
陽性轉陰性	11	25	30
陰性轉陽性	21	64	32
變化總數 (%)	32 (6.2)	89 (17.4)	62 (12.2)
p值	P<0.001	P<0.001	P<0.001

ER：雌激素受體；PR：黃體素受體；HER2：第二型人類上皮生長因子受體

表5 前置化療前後的Ki-67指數水平 ($p<0.001$)			
前置化療後	前置化療前，患者人數 (%)		總數
	<14%	≥14%	
<14%	46 (18.6)	100 (40.5)	146 (59.1)
≥14%	2 (0.8)	99 (40.1)	101 (40.9)
總數	48 (19.4)	199 (80.6)	247 (100.0)

討論

病理完全緩解（pathological complete response）普遍被用作評估前置化療的療效指標。雖然病理完全緩解未必可以預測到存活率⁹，並且在評估長遠的預後效果上仍處於討論的階段¹⁰，但是綜合分析顯示曾接受前置化療的患者達到病理完全緩解時，相對地也會展現較好的預後效果¹¹。我們需要進一步研究有關本地患者的病理完全緩解與存活率的關係。

前置化療與術後輔助性化療同樣可以預防乳癌復發⁵。不過，當研究對於前置化療的不同病理反應時，結果發現有剩餘腫瘤的患者會比達至病理完全緩解的患者展現較差的預後效果¹²。因此，醫學界一直有針對合適的有殘留腫瘤的患者作出研究，評核進一步接受化療的需要。直至最近，一項名為CREATE-X的試驗報告指出，有殘留腫瘤的HER2呈陰性患者服用卡倍他濱（capecitabine）可得出良好的效果，但是這方法仍有待更確實的數據去驗證，而且於術後服用卡倍他濱的實際好處還欠缺先例參考⁶。進一步研究這類患者是否需要繼續接受化療是必須的。

結論

我們觀察到在兩個研究時期，在香港乳癌資料庫登記的患者的臨床管理上有變化，包括增加接受前置化療，特別是三陰性、HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）、或管腔B型（HER2呈陽性）、臨床第IIB或第III期的乳癌患者。我們發現前置化療有效縮小腫瘤，五分之一患者在前置化療後乳房和腋下淋巴結狀況能達到病理完全緩解。尤其是我們觀察到HER2呈陽性或三陰性生物學亞型患者有更高的病理完全緩解率。我們又發現有更高比例的第IIA或IIB期患者在接受前置化療後進行乳房保留手術。一些患者的生物標記在進行前置化療前後有所轉變，意味著重新測試殘留腫瘤的生物標記將有助於調整進一步的術後輔助治療。進一步的研究將根據接受前置化療患者的存活成果來評估這個療法的效益。

編者的話

本簡報是對《香港乳癌資料庫第九號報告書》在香港乳癌患者接受前置化療和其治療效用方面作補充。我們的研究結果顯示在研究時段內，前置化療在乳癌治療管理的角色增加，也證實了有效縮小腫瘤，以便患者接受乳房保留手術。我們的研究目的在於為乳癌治療管理提供洞見，鼓勵更多研究和討論，有助政策修訂以達到基金會的使命——減輕乳癌帶來的威脅和後遺症。

鳴謝

謹此向審閱和編輯本簡報的香港乳癌資料庫督導委員會委員張淑儀醫生、郭子熹醫生及李沛基醫生和統計顧問蔡志森博士致謝。
引用本文任何部分時請註明出處為香港乳癌資料庫。

引用時請註明：

香港乳癌資料庫第八期簡報：手術前的前置化療有助香港乳癌患者縮小腫瘤及進行乳房保留手術，香港乳癌基金會2017年9月出版。
網上查閱：www.hkbcf.org/breastcancerregistry
訂閱或取消訂閱：hkbcr@hkbcf.org

香港乳癌基金會有限公司

地址：香港北角木星街9號永昇中心22樓
電話：(852) 2525 6033 傳真：(852) 2525 6233

參考資料 References

1. Man VC, Cheung PS. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer. Hong Kong Med J. 2017;23(3):251-7. doi: 10.12809/hkmj164972.

2. Campenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. J Oncol. 2013;2013:732047. doi: 10.1155/2013/732047.

3. Thompson AM, Moulder-Thompson SL. Neoadjuvant treatment of breast cancer. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 10:x231-6.

4. Fung KW, Lau Y, Fielding R, et al. The impact of mastectomy, breast-conserving treatment and immediate breast reconstruction on the quality of life of Chinese women. ANZ J Surg. 2001;71(4):202-6.

5. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):188-94.

6. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, 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. Ann Oncol. 2017;28(8):1700-1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.

7. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

8. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.

9. Korn EL, Sachs MC, McShane LM. Statistical controversies in clinical research: assessing pathologic complete response as a trial-level surrogate end point for early-stage breast cancer. Ann Oncol. 2016;27(1):10-5. doi: 10.1093/annonc/mdv507.

10. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

11. Kong X, Moran MS, Zhang N, et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. Eur J Cancer. 2011;47(14):2084-90. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.014.

12. 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 Clin Oncol. 2001;19(22):4224-37.

13. Zujewski JA and Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. NPJ Breast Cancer. 2017;3:27. Doi: 10.1038/s41523-017-0029-3.

附錄

表I 接受前置化療的患者特徵（人數=928）		
患者人數（%）		
總數	928	
停經狀況		
未停經	508	(54.7)
已停經	395	(42.6)
資料不詳	25	(2.7)
生物學亞型（前置化療前）		
管腔A型	50	(5.4)
管腔B型（HER2呈陰性）	180	(19.4)
管腔B型（HER2呈陽性）	179	(19.3)
管腔A/B型（HER2呈陰性）	127	(13.7)
HER2呈陽性（ER及PR呈陰性）	113	(12.2)
三陰性	129	(13.9)
資料不詳	150	(16.2)
臨床腫瘤期數		
Tis	10	(1.1)
T1	48	(5.2)
T2	315	(33.9)
T3	202	(21.8)
T4	251	(27.0)
資料不詳	102	(11.0)
臨床淋巴結期數		
N0	201	(21.7)
N1	316	(34.1)
N2	107	(11.5)
N3	172	(18.5)
資料不詳	132	(14.2)
臨床癌症期數		
I	3	(0.3)
IIA	104	(11.2)
IIB	181	(19.5)
IIIA	156	(16.8)
IIIB	192	(20.7)
IIIC	176	(19.0)
未能分期	116	(12.5)
接受前置化療機構		
公營	757	(81.6)
私營	167	(18.0)
資料不詳	4	(0.4)

ER：雌激素受體；PR：黃體素受體；HER2：第二型人類上皮生長因子受體