

不同新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌治疗疗效临床分析

张明¹, 高嫦娥², 邹天宁³, 杨毅¹, 陈德滇³

(1) 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院肿瘤放疗中心, 云南昆明 650118; 2) 昆明医科大学第一附属医院肿瘤内科, 云南昆明 650032; 3) 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院乳腺科, 云南昆明 650118)

[摘要] **目的** 观察新辅助化疗提高三阴性乳腺癌(TNBC)手术切除的近期疗效及3种不同新辅助化疗方案的治疗效果. **方法** 150例局部晚期TNBC患者随机分为3组, 每组各50例, A组采取TAC(多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺)方案, B组采取TC(多西他赛+环磷酰胺)方案, C组采取CEF(表阿霉素+氟尿嘧啶+环磷酰胺)进行新辅助化疗, 观察化疗后近期疗效与不良反应. **结果** TAC组有效率为92.0%, TC组为84.0%, CEF组为76.0%, 3组化疗方案1~5周期均使同侧腋淋巴结缩小, 且TAC组优于TC、CEF组($P<0.05$), 3组中不良反应因子预防干预, 均较少. **结论** TNBC对多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺较多西他赛+环磷酰胺及表阿霉素+氟尿嘧啶+环磷酰胺新辅助化疗更敏感, 更易获cCR.

[关键词] 乳腺肿瘤; 药物疗法; 联合; 预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2015)01-0065-04

Therapeutic Effect of Different Neoadjuvant Chemotherapy on Triple Negative Breast Cancer

ZHANG Ming¹, GAO Chang-e², ZOU Tian-ning³, YANG Yi¹, CHEN De-dian³

(1) Dept. of Radiotherapy Oncology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) Dept. of Medical Oncology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 3) Dept. of Breast Oncology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of three different regimens of neoadjuvant chemotherapy on triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** 150 patients with locally advanced TNBC diagnosed by immunohistochemistry were randomly divided into three groups with 50 cases in each group. Each group received different neoadjuvant chemotherapy regime as follows: TAC (docetaxel + epirubicin + cyclophosphamide) for group A, TC (docetaxel + cyclophosphamide) for group B, and CEF (5-fluorouracil+epirubicin + cyclophosphamide) for group C. After neoadjuvant chemotherapy, the short-term effect and adverse reactions were observed. **Results** The effective rate of three groups was 92.0% (TAC), 84.0% (TC) and 76.0% (CEF), respectively. The ipsilateral axillary lymph nodes lesions were decreased in all three groups after 1-5 cycles of chemotherapy regimens, and the effect of TAC was better than that of TC and CEF groups. Due to the prevention and intervention, adverse reactions of three groups were less. **Conclusion** The results showed that TAC neoadjuvant chemotherapy regime was more sensitive than TC and CEF to TNBC, which made cCR more accessible.

[Key words] Breast neoplasms; Drug therapy; Combination; Prognosis

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目(2012FB165); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目(2011FB207)

[作者简介] 张明(1977~), 男, 云南昆明市人, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤放射治疗工作.

[通讯作者] 陈德滇. E-mail: chendedian2006@126.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在我国乳腺癌发病率逐年上升,已经成为妇女健康的最大威胁。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)即雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体(HER2)均阴性表达的一种特殊类型乳腺癌,约占所有乳腺癌的15%~25%^[1]。由于TNBC缺乏内分泌及抗HER2治疗的靶点,不能从内分泌治疗和抗人表皮生长因子单抗的靶向治疗中获益,使其具有恶性程度高、易复发、较早发生转移、生存率低的特点^[2]。查阅相关资料表明,目前TNBC的内科治疗仍以化疗为主,且近年来研究的热点集中在化疗药物的选择上,如蒽环类药物、紫杉类药物、伊沙匹隆、铂类药物等。本研究拟采用针对三阴性乳腺癌新辅助化疗的不同化疗方案,观察分析其疗效,不良反应及预后情况,以期寻找敏感性的化疗方案,为其在临床中的应用奠定理论基础。

础。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)乳腺病科2010年7月至2012年7月经空心针穿刺组织病理学确诊为三阴性乳腺癌(炎性乳腺癌及转移性乳腺癌除外)患者150例进行回顾性分析。随机分为3个化疗组:TAC组(多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺):50例;TC组(多西他赛+环磷酰胺):50例;CEF组(表阿霉素+氟尿嘧啶+环磷酰胺):50例。3组临床资料见表1。随机方法:分层随机分组,在各IIA, IIIA, IIIB, IIIC期病期分层中进行随机分配,分为3组,最后把各病情分期组合成3个总的化疗组。

表1 3组临床病例资料比较 [n (%)]

Tab. 1 Comparison of clinical data of patients in three groups [n (%)]

组别	n	年龄(岁)	肿瘤分期		淋巴结分期		TNM分期	
			T ₃	T ₄	N ₁	N ₂	II期	III期
TAC组	50	48(27~79)	31(62.0)	19(38.0)	29(58.0)	21(42.0)	28(56.0)	22(44.0)
TC组	50	50(28~72)	29(58.0)	21(42.0)	27(54.0)	23(46.0)	26(52.0)	24(48.0)
CEF组	50	49(29~74)	30(60.0)	20(40.0)	28(56.0)	22(44.0)	27(54.0)	23(46.0)

1.2 治疗方法

A组:TAC(多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺),多西他赛:75 mg/m², d1, 1 h 静滴, q3周×5, 蒽环类药物:表阿霉素 60 mg/m², d1, iv, q3周×5, 吡柔阿霉素 50 mg/m², d1, iv; q3周×5, 环磷酰胺:600 mg/m², d1, iv, q3周×5。B组:TC(多西他赛+环磷酰胺),多西他赛:75 mg/m², d1, 1 h 静滴, q3周×5, 环磷酰胺:600 mg/m², d1, iv, q3周×5。C组:CEF(表阿霉素+氟尿嘧啶+环磷酰胺),5-氟尿嘧啶:500 mg/m², d1~3WLB(微量泵泵入), q3周×5, 蒽环类药物:表阿霉素 60 mg/m², d1, iv, q3周×5, 吡柔阿霉素 50 mg/m², d1, iv, q3周×5, 环磷酰胺:600 mg/m², d1, iv, q3周×5。

1.3 评价标准

按实体肿瘤RICIST评价标准评价疗效^[3]。化疗前及手术前各评价1次,根据统一标准分为完全缓解(CR),完全缓解又分为:病理完全缓解(pCR)、临床完全缓解(cCR),部分缓解(PR),无变化(NC)和进展(PD),变化介于PR与PD

之间(SD),CR+PR为总有效率(RR)。其中pCR定义为原发肿瘤及区域淋巴结均无残留浸润性癌细胞,每例患者术后腋窝淋巴结常规送病检(至少清扫10枚),比较3组腋窝淋巴结转移情况。

1.4 随访

将采取手术切除治疗时间作为起始随访时间,已出现复发转移为终止时间。所有患者随访至2014年7月截止。复发指临床及组织学显示同侧乳腺或区域淋巴结复发,远处转移指临床及影像学检查显示有远处转移病灶。无病生存时间指从手术后的第一天开始至第一次复发或转移的时间或末次随访时间,总生存时间指从治疗第一天开始至死亡或末次随访的时间^[4]。

1.5 统计学处理

所有数据采用SPSS软件进行统计学分析。组间采用行×列表Pearson Chi-Square检验,等级频数表采用Mann-Whitney秩和检验,组内变化采用Fisher's Exact Test精确检验。用Kaplan-Meier生存分析远期疗效。

2 结果

2.1 近期疗效

150 例局部晚期乳腺癌患者经新辅助化疗后中 4 例患者病情进展, 总有效率: 97.33%, 4 例病情进展患者中 2 例为 CEF 组, 2 例为 TC 组. 150 例病例中达 pCR 共 20 例 (13.33%), 3 组化疗方案的 pCR 率分别是 TAC 组:24.0%, TC 组:14.0%, CEF 组:2.0%, pCR 率有差异 ($P=0.04$); 经两两比较后发现 TAC 组与 CEF 组之间有差异 ($P=0.005$) 且其余无差异 ($a'=0.0083$); 即可认为以 pCR 为评判标准时, 在 TNBC 中的新辅助化疗方案 TAC 组的疗效优于 TC 组、CEF 组 ($P<0.05$), 总体疗效见表 2.

2.2 TAC 组, TC 组, CEF 组 3 组化疗方案的同侧腋淋巴结的变化趋势

3 组化疗方案 1~5 周期均使同侧腋淋巴结缩小 (图 1), 第一周期各组同侧腋淋巴结缩小之间无差异 ($P=0.284$); 第二周期各组同侧腋淋巴结缩小之间有差异 ($P=0.004$) (秩均值 TAC 组 = 86.43, CEF 组 = 53.26, TC 组 = 70.83); 经两两比较发现 TAC 组与 CEF 组有差异 ($P<0.0001$) ($a'=0.0082$), 其余无差异; 则可认为第二周期化疗后同侧腋淋巴结缩小百分比为 TAC 组高于 CEF 组. 第三周期各组同侧腋淋巴结缩小之间有差异

($P=0.013$) (秩均值 TAC 组 = 68.70, CEF 组 = 46.19, TC 组 = 56.45), 经两两比较发现 TAC 组与 CEF 组之间有差异 ($P=0.003$), 则可认为第三周期化疗后同侧腋淋巴结缩小百分比为 TAC 组高于 CEF 组; 因到术前第 4~6 周期 3 组化疗病例同侧腋淋巴结缩小百分比中位值均为 100%, 因无差异则没有再进行比较.

2.3 远期疗效

患者随访期间, 20 例出现复发或转移, 其中 15 例因肿瘤转移死亡, 随访时间 12~48 个月, 平均 24 个月. 用 Kaplan-Meier 生存分析发现: TAC 组的 2 a 无病生存率 (DFS) 为 85.0%, 高于 TC 组及 CEF 组的 2 a DFS (61.0%, 58.0%) ($P<0.05$) 差异有统计学意义, TC 组及 CEF 组组间比较无差异. 说明 TAC 组在 2 a 无病生存率优于其他两组. TAC 组的 2 a 总生存率 (OS) 为 75.0%, TC 组及 CEF 组分别为 71.0%, 68%, 相比差异无统计学意义 ($P>0.05$).

2.4 不良反应分析

因 TAC 组、TC 组化疗后常规给予人粒细胞刺激因子预防, 故 3 组化疗方案在此基础上中性粒细胞减少无差别; 与化疗药物相关的脱发及胃肠道反应 TAC 组、CEF 组多于 TC 组; 无患者出现与化疗药物相关的过敏反应; 无患者因无法忍受化疗相关副反应而退组.

表 2 3 组化疗方案总体疗效 [n (%)]

Tab. 2 The curative effects of three chemo therapy regimens [n (%)]

组 别	n	PD	SD	PR	CR	pCR	OR
TAC 组	50	0	4	43	3	12(24)	46(92.0)
TC 组	50	2	5	39	4	7(14.0)*	43(84.0)
CEF 组	50	2	10	34	4	1(2.0)*	38(76.0)
总计	150	2.67	12.70	77.30	7.33	13.33	84.0

与 TAC 组比较, * $P<0.05$.

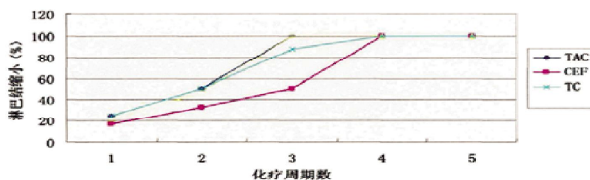


图 1 3 组化疗后 5 周期同侧腋淋巴结变化

Fig. 1 Changes of ipsilateral axillary lymph nodes in three groups after 1-5 cycles of chemotherapy regimens

3 讨论

肿瘤新辅助化疗具有坚实的理论基础, Goldie-Coldman 假说指出肿瘤细胞的耐药性源于自发性的基因突变, 耐药细胞的数量与肿瘤细胞总体数量成正比^[1]. Gunduz 等在动物模型研究中发现, 在乳腺癌原发病灶切除后 24 h 时, 其远处转移病灶的肿瘤细胞增殖指数增高^[4]; 和 Fisher 等也发现原发灶切除后外周血循环中生长因子水平的增高, 促进了转移肿瘤的快速生长^[5]; 上述现象提示: 当切除肿瘤原发病灶后, 远处转移病灶的肿瘤细胞增

殖指数及血循环中生长因子的水平增高,说明转移灶中的大量周期外的 G₀ 期肿瘤细胞进入增殖期,从而促使转移肿瘤可很快出现快速增长. Fisher 等发现手术前应用环磷酰胺 (CTX) 可阻断转移灶增殖活性的增加,从而有效抑制残存肿瘤的生长^[6]. Brock 等在动物试验中证实了术前使用细胞毒性药物可提高肿瘤患者无复发生存率^[7]. 因此提出新辅助化疗的概念,即在手术前微小转移灶的癌细胞尚未出现加速增殖状态时,开始给予全身的药物化疗,其可防止微小转移灶的癌细胞出现加速增殖^[4-7]. 且尽可能早地使用无交叉耐药的联合化疗方案、减小原发癌灶中肿瘤细胞的总体数量可使肿瘤发生耐药的概率降至最低限度,这一理论奠定了肿瘤的新辅助化疗的重要性,也为乳腺癌的新辅助化疗奠定了理论基础.

三阴性乳腺癌具有特殊的病理特征、生物学特性及临床病程,其 CK5/6、17 等基底细胞标志物阳性, EGFR 等^[8]表达多为阳性,具有增殖快,病理分化程度低等特点,与基底样乳腺癌和 BRCA1^[9]相关性乳腺癌有较多相似特征. 研究认为,较差的总生存率 (OS) 可能与局部有残留癌症病变未达到 pCR 有关,因此新辅助化疗仍然要以达到 pCR 为目的,以最终改善患者的病情. 尽管 TNBC 对化疗有较高的反应率和病理完全缓解率,但由于 TNBC 的转移性早的特点,预后仍较非 TNBC 差. 本研究运用了三个方案对三阴乳腺癌新辅助化疗疗效的对比研究. 研究发现, TNBC 患者对新辅助化疗方法有高的敏感度,病理缓解率也达到了一定水平,许多大型的随机临床试验都采用了含蒽环类药物的辅助化疗方案,总体缓解率可达到 82% 左右^[10]. 本组 TAC 组总缓解率达 92.0%, 提示含蒽环类药物的方案仍是乳腺癌有效治疗的一线方案. TAC 方案总体疗效优于 TC 方案及 CEF 方案, 3 组化疗方案的 pCR 率分别是 TAC 组:24.0%, TC 组:14.0%, CEF 组:2.0%, pCR 率有差异 ($P=0.04$). 化疗周期数 (靶病区、乳房病灶、区域淋巴结) 3 组化疗方案 1~5 周期均使 TNBC 或 HER-2 阳性局部晚期患者靶病灶缩小. 第五周期各组化疗靶病灶缩小 TAC 组优于 CEF 组 ($P=0.007$), 其余无差别 ($a'=0.0083$). 经 5 周期化疗后评价局部病灶及腋窝淋巴结的缩小情况, 3 组化疗方案均使乳房病灶缩小, 与基线相比乳房病灶缩小的百分比随着术前周期数的增加而增加; 3 组化疗方案均使同侧腋淋巴结缩小, 与基线相比腋淋巴结缩小的百分比随着术前周期数的增加而增加;且 TAC 方案效果优于 CEF 组 ($P=0.005$), TAC 组优于 TC 组 ($P=0.007$)

($a'=0.0083$). 在 2 a 的随访中, 远期疗效显示 2 a DFSTAC 化疗方案显示出其优越性, 以蒽环类为主的化疗方案仍是 TNBC 新辅助化疗的主要用药. 多西他赛是新一代半合成紫杉类抗癌药物, 其作用位置是肿瘤细胞的微管, 可促进细胞内微管聚合, 保持微管稳定, 抑制其降解, 导致肿瘤细胞无限繁殖受阻, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 达到抗肿瘤的目的. 新辅助化疗方案以多西他赛为主要用药, 在临床上能够提高乳腺癌早期患者的长期生存率, 并降低癌症的复发率^[11-14]. 表柔比星的化学结构与阿霉素非常相近, 它是一种蒽环类的抗肿瘤药物, 其抗肿瘤机制为抑制 DNA 聚合酶的两个亚基 α 和 β , 使核酸的合成受阻, 直接嵌入到 DNA 的双链, 从而抑制 DNA 的复制、转录和翻译^[15], 终止细胞分裂的细胞周期, 杀死肿瘤细胞, 其抗肿瘤活性比 ADM 稍微高点. 多西他赛与蒽环类药物合用的有效性已逐步在临床治疗乳腺癌中得到印证, 特别是在 TNBC 的辅助治疗中多西他赛的抗肿瘤效果得到了更好的体现, 有效地改善了 TNBC 患者的生存率. 然而在 OS 中未获益, 其原因可能考察的终点仅为 2 a, 时间欠短, 在以后的实验中将继对本文中病例进行追踪, 从而获得 5 a DFS 及 OS, 增加 TAC 方案一线治疗 TNBC 新辅助化疗的说服力. 故本研究发现 TAC 组近期疗效优于 TC、CEF 组是更值得推荐的高效的新辅助化疗方案, 但是对于三阴性乳腺癌的局部复发和远期生存的影响仍需进一步的研究.

[参考文献]

- [1] 顾军, 于泽平, 李宁. 三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(1): 105-108.
- [2] 马婕, 张丽杰. 受体三阴性乳腺癌的分子病理学特征和治疗研究进展 [J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(3): 327-329.
- [3] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 33-34.
- [4] 魏少琳. 三阴性乳腺癌的新辅助化疗的疗效及预后对比分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 11(13): 1621-1622.
- [5] GOLDIE J H, COLDMAN A J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate[J]. Cancer Treat Rep, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
- [6] GUNDUZ, FISHER B, SAFFER E A. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor[J]. Cancer Res, 1979, 39(10): 3861-3865.

(下转第 88 页)

- the predictive factors for arrhythmia recurrence[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*,2005,28(2):102-110.
- [2] KATRITSIS D G,CAMM A J. Classification and differential diagnosis of Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia [J]. *Europace*,2006,8(1):29-36.
- [3] OTOMO K,WANG Z,LAZARRA R,JACKMAN W M. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: electrophysiological characteristics of four forms and implications for the reentrant circuit. In:Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside* [M]. 3rd ed, Philadelphia: WB Saunders Company,1999:504-521.
- [4] COSIO F G,ANDERSON R H,KUCK K H,et al. ESCW-GA/NASPE/P experts consensus statement: living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiologic mapping .Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. North American Society of Pacing and Electrophysiology [J].*J Cardiovasc Electrophysiol*,1999,10(8):1162-1170.
- [5] JACKMAN W M,BECKMAN K J,MCCLELLAND J H,et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow pathway conduction [J]. *N Engl J Med*,1992,327(5):313-318.
- [6] HAISSAGUERRE M,GAITA F,FISCHER B,et al. Elimination of atrioventricular nodal reentry tachycardia using slow potentials to guide application of radiofrequency energy [J]. *Circulation*,1992,85(6):2162-2175.
- [7] 张小勇,盖起明,薛强,等. 心房起搏下消融房室结慢径的研究[J]. *昆明医学院学报*,2010,31(8):65-68.
- [8] NAKAGAWA H,JACKMAN W M. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia [J]. *Circulation*,2007,116(21):2465-2478.
- (2014-11-10 收稿)

(上接第 68 页)

- [7] FISHER B,GUNDUZ N,COYLE J,et al. Presence of a growth-stimulating factor in semen following prinary tumor removal in mice[J]. *Cancer Res*,1989,49(8):1996-2001.
- [8] FISHER B,GUNDUZ N,SAFFER E A. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and ,growth of metastases [J]. *Cancer Res*,1983,43(4):1488-1492.
- [9] NOWACKA-ZAWISZA M,KRAJEWSKA W M. Triple-negative breast cancer: molecular characteristics and potential therapeutic approaches [J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*,2013,67:1090-1097.
- [10] 梁亚海,官成浓. 三阴性乳腺癌临床与分子特征的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*,2011,4(4A):150-151.
- [11] CLEATOR S,HELLER W,COOMBES R C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options [J]. *Lancet Oncol*,2007,8(3):235.
- [12] 郭春龙,曲世静. 三阴性乳腺癌化疗方案的对比[J]. *中外医疗*,2012,31(3):8-9.
- [13] HONG W K. The current status of docetaxel in solid tumours. An MD anderson vancer venter review[J]. *Oncology (Huntingt)*,2002,16:9-15.
- [14] GUPTA A. Weekly paclitaxel in escalating doses in a patient with anthracycline-resistant, triple-negative, metastatic breast cancer with severe liver dysfunction [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*,2012,33(3):170-172.
- [15] RIVERA E. Implications of anthracycline-resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer and new therapeutic options[J]. *Breast J*,2010,16(3):252-263.
- [16] DI LEO A,ISOLA J,PIETTE F,et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy [J]. *Cancer Res*,2009,69(24):705.
- [17] ALBERTO M,FRANK F,GABRIEL H,et al. Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data[J]. *Lancet Oncol*,2005,6(4):229-239.
- (2014-11-10 收稿)