

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.037

药物联合新辅助化疗(ET)对三阴乳腺癌患者生存状态的改善及其疗效评价 *

何笑冬 江歌丽 刘晓渝 罗杰 李伟 曾晓华[△]

(重庆市肿瘤医院 乳腺科 重庆 400030)

摘要 目的:观察表柔比星和多西紫杉醇联合新辅助化疗(ET)对三阴乳腺癌患者生存状态的改善及其疗效,评价该化疗方案在三阴乳腺癌的化疗中加入紫杉类化疗药物的可行性。**方法:**收集我院 2011 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 300 例乳腺癌患者,将患者随机分为两组,研究组及对照组,每组各 150 例。对照组采用单纯表柔比星,研究组采用新辅助化疗的方案(ET 方案),随访 12 个月,统计两组临床疗效并进行评价。**结果:**研究组完全缓解率(92.00%)明显高于对照组的 78.00%,疾病无缓解率(1.33%)及疾病恶化率(0%)明显低于对照组的 14.00%及 1.33%,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。随访期间,对照组患者 68 例(45.3%)复发或转移,而研究组患者 35 例(23.3%)出现复发或远处转移,两者比较,差异显著($P < 0.001$)。**结论:**在三阴乳腺癌的化疗中加入紫杉类化疗药物是可行的,效果显著。

关键词:新辅助化疗;表柔比星;多西紫杉醇;三阴乳腺癌;生存状态;疗效评价

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)07-1346-04

The Improvement of Survival State and Its Curative Effect Evaluation of Drug Combined with New Adjuvant Chemotherapy (ET) for the Triple Negative Breast Cancer *

HE Xiao-dong, JIANG Ge-li, LIU Xiao-yu, LUO Jie, LI Wei, ZENG Xiao-hua[△]

(Department of Galactophore, Chongqing Cancer Institute, Chongqing, 400030, China)

ABSTRACT Objective: To observe the docetaxel and epirubicin combined with new adjuvant chemotherapy (ET) the improvement of survival state and its curative effect evaluation, to evaluate the feasible of triple negative breast cancer chemotherapy to join yew chemotherapeutic drugs. **Methods:** 300 patients with breast cancer admitted in our hospital between January 2011 and December 2011 were collected, and randomly divided into two groups, the treatment group and control group, with 150 cases in each group. Control group was adopted Epirubicin, the treatment group was used the new adjuvant chemotherapy scheme (ET), the followed up time were 12 months, the clinical curative effect and evaluation in two groups were counted. **Results:** The complete remission rate in the treatment group (92.00%) was obviously higher than that in the control group of 78.00%, disease remission rate (1.33%) and disease progression rate (0%) were significantly lower than the control group of 14.00% and 1.33%, the difference was highly significant ($P < 0.01$). Follow-up period, the control group of 68 cases (45.3%) patients were recurrence or metastasis, and the treatment group of 35 patients with recurrence or distant metastasis (23.3%) appeared, the comparison had significant difference ($P < 0.001$). **Conclusion:** Adding Docetaxel in triple negative breast cancer chemotherapy chemotherapeutic drugs is feasible and effective.

Key words: The new adjuvant chemotherapy; Epirubicin; Docetaxel; Triple negative breast cancer; Living condition; Curative effect evaluation

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1346-04

前言

三阴乳腺癌(TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体(HER2)均不表达的乳腺癌,占全部乳腺癌发病的 17%-20%^[1]。由于不表达 ER 及 HER2,三阴乳腺癌的治疗便不能从内分泌及抗 HER2 的方向出发,因此化疗

在三阴乳腺癌的全身治疗中的作用便凸显出来。但三阴乳腺癌的化疗目前尚无统一的标准方案。本文通过对我院就诊的三阴乳腺癌患者进行多西紫杉醇联合表阿霉素辅助化疗治疗,观察其临床疗效,为三阴乳腺癌的新化疗提供更为可靠的依据。现报道如下:

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30901919)

作者简介:何笑冬(1979-),女,学士,主治医师,研究方向:乳腺肿瘤

[△] 通讯作者:曾晓华(1970-),男,博士,主任医师,研究方向:乳腺肿瘤

(收稿日期:2013-07-08 接受日期:2013-07-30)

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2011 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 300 例三阴乳腺癌患者,所有对象均经空芯针活检病理确诊,化疗前经肝脏彩超、胸片和骨扫描排除远处转移。年龄 32-66 岁,平均 (43.1 ± 10.0) 岁。入组标准:(1)均为临床 II-III 期初诊患者,排除复发癌;(2)患者肿瘤大小、淋巴结状态、细胞核的分级等临床资料均完整;(3)无其他恶性肿瘤病史;(4)术前均未接受曲妥珠单抗治疗,新辅助化疗至少 3 个疗程;(5)有临床可测量的肿瘤病灶^[2-4]。将患者随机分为两组,研究组及对照组,每组各 150 例,两组年龄及临床分期等一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 三阴乳腺癌诊断标准

采用空心针穿刺活检,制作标本,并利用免疫组化法确定 ER、PR 及 HER2 的状态。其中免疫组化染色的阳性细胞超过 10%则判定为激素受体(ER、PR)阳性,当 3+ 或 2+(同时 FISH 检测伴有基因 copy 数扩增)时为阳性,+ 或无 + 为阴性。当 ER、PR、HER2 三者均为阴性,才判定为三阴乳腺癌。

1.3 治疗方案

对照组采用单纯表柔比星 85 mg/m^2 ,静脉滴入,d1。研究组采用新辅助化疗的方案(ET 方案),即蒽环类联合多西紫杉醇,具体为多西紫杉醇 70 mg/m^2 ,持续 3 h 静脉滴入,d1;表柔比星

85 mg/m^2 ,静脉滴入,d1。每 3 周为一个疗程。化疗周期完成后 3 周行手术治疗,并进行疗效评估。

1.4 临床疗效评价

肿瘤病灶 $<4 \text{ cm}$,以 B 超为准;若 $>4 \text{ cm}$,则利用 B 超探头(西门子 S I-250 型黑白 B 超探头)探出肿瘤边界,体表处标记肿块位置,并测定。参照 WHO 实体瘤的疗效评价标准,其中化疗后原发肿瘤区域、区域淋巴结均无浸润性癌残留或仅残留有原位癌则认定为病理完全缓解;化疗后原发肿瘤区域、区域淋巴结存在部分浸润性癌残留被认为是病理部分缓解;化疗后原发肿瘤区域、区域淋巴结仍存留浸润性癌被认为是疾病无缓解;化疗后原发肿瘤区域、区域淋巴结残留绝大多数浸润性癌或与原先比较无减少,甚至增多,被认为是疾病恶化。

1.5 统计学方法

采用统计软件 SPSS 16.0 对实验数据进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。生存状态采用 Cox 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗方案下的临床疗效比较

结果显示,研究组完全缓解率(92.00%)明显高于对照组的 78.00%,疾病无缓解率(1.33%)及疾病恶化率(0%)明显低于对照组的 14.00%及 1.33%,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组治疗方案下的效果比较

Table 1 Treatment effect comparison in two groups

Groups	Cases	Complete response	Some relief	Disease no relief	Disease progression
Treatment	150	138(92.00)	10(6.67)	2(1.33)	0(0)
Control	150	117(78.00)	10(6.67)	21(14.00)	2(1.33)
χ^2		8.120	1.002	13.0265	8.334
P		0.003	0.651	0.004	0.004

2.2 两组患者预后及生存状态的改变情况比较

两组患者均随访 12 个月。随访期间,对照组患者 68 例(45.3%)复发或转移,而研究组患者 35 例(23.3%)出现复发或远处转移,差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。见表 2。Cox 回

归分析显示,影响研究组患者总生存期的危险因素为三阴状态、肿瘤大小、淋巴结转移(均 $P<0.01$)。见表 3。两组生存状况见图 1。结果显示,研究组生存率始终高于对照组,且在后期趋于稳定,提示研究组治疗方案对患者的治疗效果明显。

表 2 两组患者均随访情况统计

Table 2 The follow-up statistics of patients in Two groups

Groups	Cases	Recurrence or metastasis
Treatment	150	35(23.3)
Control	150	68(45.3)
χ^2		14.569
P		<0.001

3 讨论

乳腺癌在分子水平上具有较高的异质性,从而使得其治疗反应和预后与其他肿瘤存在明显的差别。有报道指出,三阴乳腺癌的恶性程度较普通乳腺癌更高,更易于远处转移,存在较

高的死亡率^[5]。由于三阴乳腺癌患者体内性激素受体及表皮生长因子受体缺乏,因此合理的化疗是三阴乳腺癌治疗的较为有效的方法。鉴于不表达 ER 及 HER2,三阴乳腺癌的治疗便不能从内分泌及抗 HER2 的方向出发,因此化疗在三阴乳腺癌的全身治疗中的作用便凸显出来。

表 3 影响研究组患者预后及生存状态的危险因素统计

Table 3 Risk factors statistics of the effect for the team of the patient's prognosis and survival

Factors	HR	95%CI	P
Three Yin state	1.80	1.01-3.05	0.002
Tumor size	1.77	1.32-2.53	0.001
Lymph node metastasis	1.34	1.00-1.58	0.005

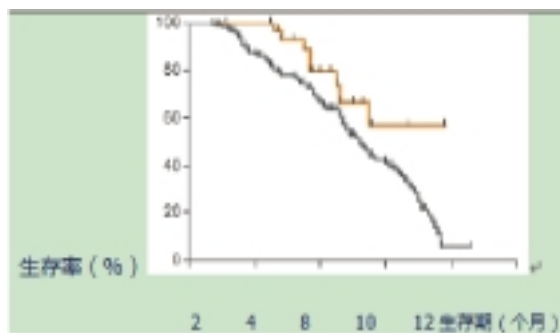


图 1 两组生存状况

Fig.1 The living situation of two groups

BRCA1 基因在 DNA 损伤修复中发挥的作用较为明显。体外实验表明, BRCA1 基因表达缺陷的细胞对化疗药物敏感, 包括烷化剂、顺铂等, 反之, BRCA1 基因表达正常者对 DNA 损伤的药物会产生耐药性, 如卡铂、奥沙利等^[6]。有部分学者指出, 存在 BRCA1 基因突变的乳腺癌患者对 DNA 损伤性的化疗药敏感, 例如蒽环类、环磷酰胺等^[7,8]。也有研究表明, BRCA1 的低表达或不表达可导致乳腺癌细胞对抗微管药物耐药, 如紫杉类、长春新碱类^[9-14]。三阴乳腺癌在接受新辅助化疗后能获得更高的病理完全缓解率, 病理完全缓解提示新辅助化疗最好的预测因子^[15-18]。有研究表明, 三阴型乳腺癌 basal like 型及 HER-2 高表达型乳腺癌患者相对于 luminal 及 normal-like 型乳腺癌患者对含紫杉醇及蒽环类的新辅助化疗效果更为显著, 且在接受含紫杉醇及蒽环类的新辅助化疗后乳腺癌 basal like 型及 HER-2 高表达型乳腺癌患者的病理完全缓解率均为 45%, 而 luminal 型乳腺癌仅为 6%, normal-like 型乳腺癌则为 0%^[19,20]。本研究表明, 采用表柔比星和多西紫杉醇联合新辅助化疗(ET)治疗的研究组完全缓解率(92.00%)明显高于对照组的 78.00%, 疾病无缓解率(1.33%)及疾病恶化率(0%)明显低于对照组的 14.00%及 1.33%, 差异具有统计学意义。两组患者均随访 12 个月。随访期间, 对照组患者 68 例(45.3%)复发或转移, 而研究组患者 35 例(23.3%)出现复发或远处转移, 两者差异有显著统计学意义。Cox 回归分析提示, 影响联合治疗患者总生存期的危险因素有三阴状态、肿瘤大小、淋巴结转移。研究组生存率始终高于对照组, 且在后期趋于稳定。Liedtke 等^[21]报道, 三阴乳腺癌患者的完全缓解率仅为 15%, 其原因可能是研究中患者接受的新辅助化疗方案大多基于蒽环类, 并未联合紫杉类药物; 而在本研究中, 所有患者均接受蒽环类联合紫杉类药物化疗, 且治疗效果明显, 提示三阴乳腺癌患者能从紫杉类药物的治疗中获益, 在三阴乳腺癌的化疗中加入紫杉类化疗药物是一种较好的治疗方案。

总之, 接受 ET 方案化疗的三阴乳腺癌相比于单纯用药、未加入紫杉类化疗药物的三阴乳腺癌患者具有更高的病理完

全缓解率, 且该类患者的预后较好。另外, 影响 ET 治疗疗效的因素较多, 其具体的作用机制, 仍需进一步的临床研究。

参考文献(References)

- [1] Sen S, Gayen R, Das S, et al. A clinical and pathological study of triple negative breast carcinoma: experience of a tertiary care centre in eastern India[J]. J Indian Med Assoc, 2012, 110(10): 686-689, 705
- [2] Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes [J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 615
- [3] Sochor M, Chlebus P. Antiangiogenic biotherapy and chemotherapy in breast cancer: review of literature and case report[J]. Klin Onkol, 2013, 26(2): 91-98
- [4] Yadav S, Sehrawat A, Eroglu Z, et al. Role of SMC1 in Overcoming Drug Resistance in Triple Negative Breast Cancer[J]. PLoS One, 2013, 22,8(5): e64338
- [5] Dekker TJ, van de Velde CJ, van Pelt GW, et al. Prognostic significance of the tumor-stroma ratio: validation study in node-negative premenopausal breast cancer patients from the EORTC perioperative chemotherapy (POP) trial (10854) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(2): 371-379
- [6] 贾海霞, 吴建南, 李顺荣, 等. 表阿霉素联合多西紫杉醇新辅助化疗治疗三阴乳腺癌的疗效及预后评价 [J]. 岭南现代临床外科, 2012 (5): 261-265
Jia Hai-xia, Wu Jian-nan, Li Shun-rong, et al. Table doxorubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy treatment the curative effect of triple negative breast cancer and prognosis evaluation [J]. Journal of lingnan modern clinical surgery, 2012, (5): 261-265
- [7] 黄汉扬, 万德炎, 石一峰, 等. 表阿霉素联合多西紫杉醇新辅助化疗治疗三阴、非三阴乳腺癌的疗效及预后评价[J]. 岭南现代临床外科, 2012, (4): 350-353
Huang Han-yang, Wan De-yan, Shi Yi-feng, et al. Table doxorubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy treatment three Yin, the curative effect of the triple negative breast cancer and prognosis evaluation [J]. Journal of lingnan modern clinical surgery, 2012, (4): 350-353
- [8] 王芬. 三阴乳腺癌对表阿霉素联合多西紫杉醇新辅助化疗疗效评价[J]. 中外医学研究, 2012, 10(1): 142-143
Wang Fen. Triple negative breast cancer to the table doxorubicin combined with docetaxel neoadjuvant chemotherapy curative effect evaluation [J]. Foreign medical research, 2012, 10 (1): 142-143
- [9] 张青松, 高峰, 霍彦平. 多西紫杉醇联合奥沙利铂用于三阴性乳腺癌新辅助化疗的疗效分析[J]. 河南外科学杂志, 2010, (4): 12-14
Zhang Qing-song, Gao Feng, Huo Yan-Ping. Docetaxel combined with oxaliplatin into to three negative breast cancer neoadjuvant chemotherapy curative effect analysis [J]. Henan surgery journal, 2010, (4): 12-14

- [10] 谢联斌, 谢莉, 袁丽方. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2010, 4(3): 61-62
Xie Lian-bin, Xie Li, Yuan Li-fang. Shelly docetaxel combined with capecitabine treatment XiHuan class late three negative breast cancer drug resistance of clinical observation [J]. Chinese journal (electronic version), mammary gland disease, 2010, 4(3): 61-62
- [11] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275-1275
- [12] Zhang GC, Zhang YF, Xu FP, et al. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer[J]. Curr Oncol, 2013, 20(3): e180-192
- [13] Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 615
- [14] Zubeda S, Kaipa PR, Shaik NA, et al. Her-2/neu status: a neglected marker of prognostication and management of breast cancer patients in India[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2231-2235
- [15] Sochor M, Chlebus P. Antiangiogenic biotherapy and chemotherapy in breast cancer: review of literature and case report [J]. Klin Onkol. 2013, 26(2): 91-98
- [16] Yadav S, Sehrawat A, Eroglu Z, et al. Role of SMC1 in Overcoming Drug Resistance in Triple Negative Breast Cancer [J]. PLoS One, 2013, 22, 8(5): e64338
- [17] 石静, 鞠放, 清水汪, 等. 血浆 uPA、uPAR 在乳腺癌分子亚型中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21): 4058-4060
Shi Jing, Ju Fang, Qing Shui-wang, et al. The plasma uPA and uPAR expression and clinical significance in molecular subtypes of breast cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(21): 4058-4060
- [18] 刘明霞, 张蕾, 刘琳, 等. 全数字化乳腺 X 线摄影诊断临床隐匿型乳腺癌的价值[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21): 4156-4158
Liu Ming-xia, zhang lei, Liu Lin, et al. Fully digital breast X-ray photography clinical diagnosis value of virus infection aslar-pacific perspective breast cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(21): 4156-4158
- [19] 耿怀成, 王冰蝉. RNA 干涉介导的 Plk1 沉默对乳腺癌细胞恶性生物表型的影响[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(20): 3830-3834
Geng Huai-cheng, Wang Bing-chan. RNA interference mediated Plk1 silence effects on malignant biological phenotype breast cancer cells [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(20): 3830-3834
- [20] 辛晓洁, 戴功, 严涛, 等. 乳腺癌细胞株中 MKK4 的表达及其对细胞转移的影响和机理研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(20): 3841-3844
Xin Xiao-jie, Dai Gong, Yan Tao. cysteine protease secreted etc. The MKK4 expression in breast cancer cell lines and its effects on cell metastasis and its mechanism research [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(20): 3841-3844

(上接第 1338 页)

- Liu Xia, Huang Qi-wei. Adrenocortical function in neonates with sepsis[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2009, 27(3): 239-242
- [9] Fernandez, Montman R, Watterberg KL. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns [J]. Perinatol, 2008, 28(12): 797-802
- [10] Bolt RJ, VanWeissenbruch MM, Popp-Snijders C, et al. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age [J]. Pediatr Res, 2002, 52(3): 405-410
- [11] Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness [J]. Intensive Care Med, 2007, 22(6): 348-362
- [12] Loriaux DL, Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009, 16(5): 392-400
- [13] Hebbar KB, Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of cortico-steroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock[J]. Crit Care Med, 2011, 39(5): 1145-1150
- [14] 沈云琳, 黄绮薇, 张宇鸣, 等. 呼吸衰竭早产儿肾上腺皮质功能的研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(1): 8-10
Shen Yun-lin, Huang Qi-wei, Zhang Yu-ming, et al. Adrenal function of preterm infants with respiratory failure [J]. Chinese Journal of Neonatology, 2009, 24(1): 8-10
- [15] 吴运芹, 薄涛, 高喜容, 等. 危重症早产儿血清皮质醇水平的变化 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(2): 119-121
Wu Yun-qin, Bo Tao, Gao Xi-rong, et al. Changes of cortisol of preterm infants with Critical illness [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2011, 26(2): 119-121