

cNCCN 指南对 Her-2 过表达型乳腺癌治疗的指导意义

董倩¹, 姜达¹, 姚孜琪¹, 李颖¹, 张增叶², 魏素菊¹, 崔彦芝¹

(1.河北医科大学第四医院,河北石家庄 050011;2.河北医科大学第三医院,河北石家庄 050051)

摘要: [目的] 总结在 cNCCN 指导下的 Her-2 过表达型乳腺癌的临床特征、诊疗现状及相应预后;判定 cNCCN 指南对于 Her-2 过表达型乳腺癌临床治疗的指导价值。[方法] 回顾性分析具有明确病理学诊断的 530 例 Her-2 过表达型乳腺癌患者资料,并进行预后因素分析。[结果] 根据 2007~2011 年 cNCCN 乳腺癌临床实践指南,紫杉类药物规范治疗组较非规范治疗组的 OS 延长(49.379 个月 vs 2.087 个月, $P=0.024$);而蒽环类药物规范治疗组与非规范治疗组的 PFS 及 OS 无统计学差异。对于 AJCC 分期 III 期 Her-2 过表达型乳腺癌患者,紫杉规范治疗组较蒽环规范治疗组 PFS 明显延长(49.875 个月 vs 31.594 个月, $P=0.036$),而两组之间的 OS 无统计学差异($P=0.369$);AJCC I 期,II 期,IV 期及淋巴结阴性的紫杉规范治疗组与蒽环规范治疗组的 PFS 及 OS 无统计学差异($P<0.05$)。规范放疗组较非规范放疗组延长了 OS(54.360 个月 vs 45.927 个月, $P=0.044$);赫赛汀规范治疗组较非规范治疗组的延长了 PFS (66.758 个月 vs 52.863 个月, $P=0.027$),但 OS 无统计学意义($P=0.059$)。[结论] 对于 Her-2 过表达型乳腺癌,规范的紫杉醇类化疗方案、规范放疗可延长患者的总生存,而赫赛汀规范应用可改善其无病生存期。

关键词: Her-2 过表达型乳腺癌;临床特点;cNCCN;预后;赫赛汀

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)08-0688-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A013

The Guiding Significance of cNCCN Guidelines for the Treatment of Her-2 Over-Expressing Breast Cancer

DONG Qian, JIANG Da, YAO Zi-qi, et al.

(Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Purpose] To summarize the clinical characteristics, treatment status and prognosis for breast cancer with Her-2 over-expression underling the cNCCN Guideline, and to determine the value of cNCCN Guideline on the therapy of breast cancer with Her-2 over-expression. [Methods] The clinical data of 530 cases with breast cancer with Her-2 over-expression pathologically proven were analyzed retrospectively. The prognostic factors of breast cancer with Her-2 over-expression were analyzed. [Results] According to the cNCCN breast cancer clinical practice guidelines of 2007~2011, patients who received standard taxane-based therapy had significantly longer OS compared with nonstandard taxane-based therapy group (49.379 months vs 2.087 months, $P=0.024$). The PFS and OS of patients with standard anthracycline-based therapy were not prolonged than those who had nonstandard anthracycline-based therapy. In AJCC stage III patients, the PFS of standard taxane-based therapy group was significantly longer than standard anthracycline-based therapy group (49.875 months vs 31.594 months, $P=0.036$), but OS was no difference ($P=0.369$). And in AJCC stage I, II, IV and lymph node negative patients, there were no differences of PFS and OS between the two groups ($P=0.059$). The standard radiotherapy was improved survival compared with non-standard radiotherapy (54.360 months vs 45.927 months, $P=0.044$). Standard herceptin-based therapy group had significantly longer PFS compared with non-standard herceptin-based therapy group (66.758 months vs 52.863 months, $P=0.027$), but OS was no difference ($P=0.059$). [Conclusion] For breast cancer patients with Her-2 over expressing, the standard taxane-based therapy and radiotherapy improve OS, and the PFS is improved in the standard herceptin-based therapy.

Key words: Her-2 over-expressing breast cancer; clinical characteristics; cNCCN; prognosis; Herceptin

诊疗模式的调查研究(the patterns of care study,

PCS)可以在一定的时间范围内,回顾性地分析某一肿瘤的诊疗现状,从而有助于发现治疗过程中存在的问题,对治疗整体水平的提高有明显的推动作用。

收稿日期:2014-10-30;修回日期:2014-01-06

通讯作者:姜达, E-mail: dongqian508@163.com

以往的 PCS 研究主要集中在欧美等发达地区,国内尚未有关于乳腺癌 PCS 的研究。乳腺癌居女性恶性肿瘤发病率的第 1 位^[1]。其中人类表皮生长因子受体 2 (human epiderma growth factor receptor-2, Her-2) 过表达型的患者病情进展迅速、易发生淋巴结、骨骼、脑等多器官转移。2006~2011 年《乳腺癌临床实践指南(中国版)》即 cNCCN 指南当中对 Her-2 过表达型乳腺癌的诊疗做了详细介绍,为我国临床医师提供了对乳腺癌的治疗依据。但 cNCCN 指南所依据的临床试验和 meta 分析大部分是基于西方人群开展的,是否适用于中国患者、依从性如何?我国 Her-2 过表达型乳腺癌患者发病特点以及治疗现状究竟如何?与指南的符合程度如何?迄今为止尚无较大样本量的回顾性分析。

本研究主要分析了本院 530 例 Her-2 过表达型乳腺癌患者的诊疗现状及预后情况,并与 cNCCN 指南推荐标准相比较,从而评估 cNCCN 指南对于乳腺癌患者临床治疗的指导价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2007 年 1 月至 2011 年 11 月就诊于本院具有明确病理学诊断的 1870 例乳腺癌,其中 Her-2 过表达型患者 530 例,占同期乳腺癌患者的 28.3%。Her-2 过表达型乳腺癌患者,发病年龄 23~72 岁,中位年龄 52 岁。收集患者临床资料,包括:发病年龄、临床分期、肿瘤大小、体表面积、病理类型、组织学分级、脉管癌栓、淋巴结转移情况,ER、PR、Her-2 表达状态以及化疗方案、辅助放疗方案及靶向治疗措施等。

1.2 治疗及分组情况

治疗 Her-2 过表达型乳腺癌的方法包括手术、化疗、放疗、靶向治疗等。主要的手术方式是乳腺癌改良根治术、扩大切除+淋巴结清扫术、保乳根治术。本组中有 489 例患者行改良根治术,15 例行保乳手术,3 例进行了扩大切除+淋巴结清扫术。452 例患者接受了辅助化疗,疗程为 4~8 个。根据化疗方案分为蒽环治疗组和蒽环+紫杉治疗组(简称为紫杉组)。含紫杉类的化疗方案包括 AC-T/D、EC-T/D、FEC-T/D 等,药物包括紫杉醇注射液、紫杉醇脂质

体及多西紫杉醇;含蒽环类的化疗方案包括 AC、TC、FAC 及 CEF,药物包括表阿霉素、吡喃阿霉素及阿霉素脂质体。接受化疗的患者中记录有体表面积有 311 例,中位体表面积为 1.61m²,遂以 1.61m² 为标准,计算每年指南规范下各化疗方案一周期总剂量。所有辅助化疗病例中化疗药物的剂量、间歇、疗程均符合指南的为规范组,其中一项不符者为非规范组。

放疗采用直线加速器,照射靶区主要包括胸壁和锁骨上区,一般剂量为 50Gy。按是否遵循 cNCCN 乳腺癌临床实践指南,将所有放疗病例分为规范放疗组和非规范放疗组。

靶向治疗主要应用赫塞汀,以是否按规范剂量应用赫塞汀达一年为标准,分为赫塞汀规范治疗组和赫塞汀非规范治疗组。

1.3 随访

随访从患者手术治疗后第 1d 开始,直至患者死亡或至随访截止日(2011 年 11 月 30 日)。预后评价指标包括无病生存期(PFS)及总生存期(OS)。患者复发和或转移的时间及部位、患者生存状态及生存时间等随访资料完整。随访率为 88.5%。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,生存率比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Her-2 过表达型乳腺癌的临床病理学特征及复发转移情况

Her-2 过表达型乳腺癌发病年龄以 50 岁以上多见,占 51.89%(275 例);原发灶直径在 2~5cm 者较多,占 47.36%(251 例)。在危险分级上以高危组多见,占 58.68%(311 例)。AJCC 分期以 II 期最多见,占 42.26%,III 期占 31.70%,IV 期占 6.60%。淋巴结 >4 (N₂+N₃)Her-2 过表达型所占比例为 33.21%(见 Table 1)。Her-2 过表达型乳腺癌复发转移的发生率为 20.00%(106 例),主要表现多器官转移和骨转移,分别占 23.58%、20.75%(见 Table 2)。

Table 1 Comparison of the clinicopathological features of four types of breast cancer

Clinicopathological features	Luminal A (%)	Luminal B (%)	TNBC (%)	Her-2+++ (%)	P
Age(years)					0.004
≤50	344(48.86)	238(58.62)	110(47.86)	255(48.11)	
>50	360(51.14)	168(41.38)	120(52.14)	275(51.89)	
Size(cm)					<0.001
T ₁ (≤2)	419(59.52)	223(54.93)	116(50.43)	182(34.34)	
T ₂ (2<T≤5)	217(30.82)	153(37.68)	85(36.96)	251(47.36)	
T ₃ (>5)	17(2.41)	16(3.94)	11(4.78)	26(4.91)	
Unknown	51(7.24)	14(3.45)	18(7.83)	71(13.40)	
Number of lymph node metastasis					<0.001
N ₀	326(46.31)	199(49.01)	144(62.61)	263(49.62)	
N ₁ (≤3)	177(25.14)	93(22.91)	51(22.17)	91(17.17)	
N ₂ (4~9)	126(17.90)	46(11.33)	16(6.96)	85(16.04)	
N ₃ (>10)	75(10.65)	68(16.75)	19(8.26)	91(17.17)	
Classification of risks					<0.001
Low-risk	6(0.85)	28(6.90)	39(16.96)	8(1.51)	
Average risk	530(75.28)	116(28.57)	148(64.35)	211(39.81)	
High risk	168(23.86)	262(64.53)	43(18.70)	311(58.68)	
AJCC staging					<0.001
I	210(29.83)	128(31.53)	91(39.57)	103(19.43)	
II	276(39.20)	173(42.61)	111(48.26)	224(42.26)	
III	207(29.40)	99(24.38)	22(9.57)	168(31.70)	
IV	11(1.56)	6(1.48)	6(2.61)	35(6.60)	
Pathology					0.01
Invasive ductal carcinoma	546(77.56)	307(75.62)	181(78.70)	429(80.94)	
Invasive lobular carcinoma	105(14.91)	53(13.05)	9(3.91)	17(3.21)	
Adenocarcinoma	16(2.27)	6(1.48)	7(3.04)	41(7.74)	
Others	37(5.26)	40(9.85)	33(14.35)	43(8.11)	
Radiotherapy					0.01
Yes	343(48.72)	200(49.26)	146(63.48)	203(38.30)	
No	361(51.28)	206(50.74)	84(36.52)	327(61.70)	
Chemotherapy					<0.001
Yes	684(97.16)	397(97.78)	184(80.00)	485(91.51)	
No	20(2.84)	9(2.22)	46(20.00)	45(8.50)	
Total	704(37.65)	406(21.71)	230(12.30)	530(28.34)	

Table 2 The recurrence and metastasis of Her-2 over-expressing breast cancer

Parts of recurrence and metastasis	n	Recurrence rate(%)
Local recurrence	9	8.49
Brain metastases	12	11.32
Pulmonary metastasis	13	12.26
Hepatic metastases	11	10.38
Osseous metastasis	22	20.75
Other site metastasis	14	13.21
Multiple metastasis	25	23.58
Total	106	20.00

2.2 Her-2 过表达型乳腺癌治疗规范化程度及生存分析

2.2.1 化疗的规范化程度及生存分析

2007~2011 年各年辅助化疗病例中化疗药物的剂量、间歇、疗程符合指南的为 292 例(74.87%),各年化疗方案与指南的符合率分别为 36.11%、41.43%、47.96%、53.64%和 64.49%,逐年上升。其中 218 例接受了紫杉类药物,符合每年指南的病例为 194 例(88.99%),不符合指南的病例为 24 例(11.01%)。168 例患者接受了蒽环类药物,其中指南符合的病例为 97 例(57.74%),不符合指南的病例为 71 例(42.26%)。有 4 例患者接受了 CMF 方案,与指南符合的病例为 1 例。以 AC-T/D、FEC-T/D 方案及 FAC-T/D 方案指南规范率较高,但与 cNC-CN 乳腺癌临床实践指南相比大部分化疗方案药物剂量偏低(见 Table 3、Table 4)。

蒽环类规范治疗组与非规范组的 PFS 和 OS 均无统计学差异($P=0.747$, $P=0.814$)。紫杉类规范治疗组 OS 为 49.379 个月,非规范组为 42.087 个月,差异具有统计学意义($P=0.024$),但两组的 PFS 无统计学差异($P=0.059$)。见 Table 5、Figure 1。

Table 3 The coincidence rate of each adjuvant chemotherapy regimens for Her-2-overexpressing breast cancer with cNCCN guidelines, 2007~2011

Adjuvant chemotherapy regimens	n	Comply with the guidelines	Not comply with the guidelines	Coincidence rate(%)
AC	32	23	9	71.88
EC	39	18	21	46.15
AC-T/D	67	61	6	91.04
(EC)-T/D	66	57	9	86.36
CAF	56	32	24	57.14
FEC	41	24	17	58.54
FEC-D/T	27	25	2	92.59
CAF-D/T	38	34	4	89.47
TC	10	9	1	90.00
TAC	10	8	2	80.00
CMF	4	1	3	25.00
Total	390	292	98	74.87

Table 4 The coincidence rate of adjuvant chemotherapy regimens for Her-2 over-expressing breast cancer with cNCCN guidelines, 2007~2011

Year	n	Comply with the guidelines	Not comply with the guidelines	Coincidence rate(%)
2007	36	13	23	36.11
2008	70	29	41	41.43
2009	98	47	51	47.96
2010	110	59	51	53.64
2011	138	89	49	64.49

Table 5 Comparison of the average OS and PFS between standard group and non-standard group of different therapy for Her-2 over-expressing breast cancer

Index	Estimate	SE	95%CI	χ^2	P
OS of anthracycline-based regimens					
Standard group	60.536	3.644	59.394~63.679	0.104	0.747
Non-standard group	53.032	1.877	50.353~56.711		
Overall	66.780	2.256	52.358~61.201		
OS of taxane-based regimens					
Standard group	49.379	0.813	47.786~50.973	5.077	0.024
Non-standard group	42.087	1.472	39.203~44.972		
Overall	48.715	0.780	47.188~50.243		
FPS of taxane-based regimens					
Standard group	60.228	1.480	57.327~63.129	3.553	0.059
Non-standard group	52.989	2.861	47.382~58.597		
Overall	58.903	1.378	56.202~61.604		
Comparison anthracycline -based regimens and taxane -based regimens in AJCC III					
Standard group with anthracycline-based regimens	31.594	3.969	23.815~ 39.373	4.403	0.036
Standard group with taxane-based regimens	49.875	4.135	41.771~57.978		
Overall	47.860	3.865	40.284~55.436		
OS of radiotherapy					
Standard group	54.360	0.793	52.806~55.913	4.060	0.044
Non-standard group	45.927	1.340	43.301~48.553		
Overall	53.737	0.744	52.279~55.196		
PFS of herceptin					
Standard group	52.863	3.270	46.453~59.273	1.126	0.027
Non-standard group	66.758	2.857	61.158~72.359		
Overall	64.418	2.519	59.481~69.356		

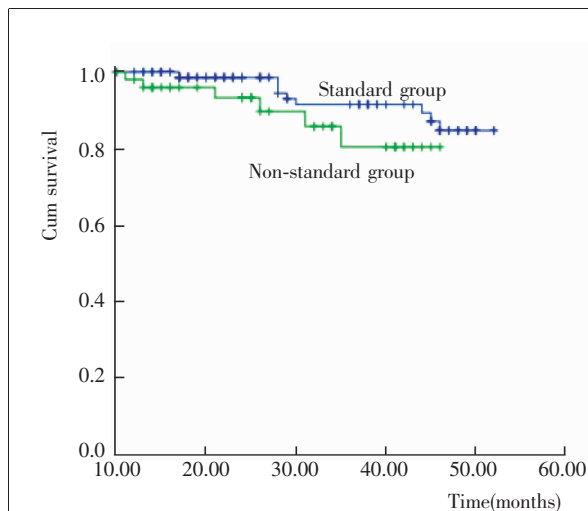


Figure 1 Comparison of the survival between standard group and non-standard group of taxane-based regimens for Her-2 over-expressing breast cancer

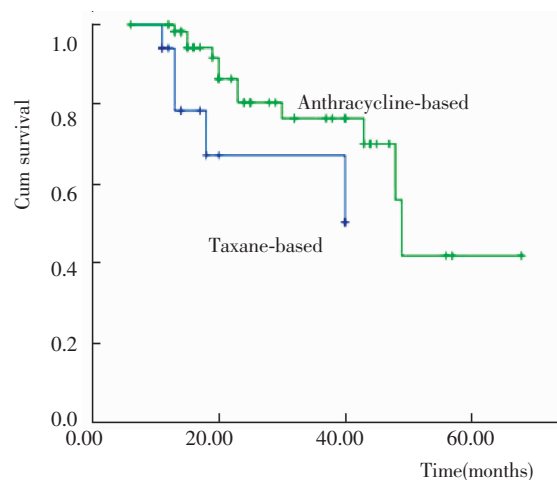


Figure 2 Comparison of the survival between standard group with anthracycline-based regimens and standard group of taxane-based regimens for Her-2 over-expressing breast cancer in AJCC III

紫杉类规范治疗组与蒽环类规范治疗组两组AJCC III期患者的PFS差异具有统计学意义($P=0.024$),紫杉类规范治疗组PFS为49.875个月,蒽环类规范治疗组的PFS为31.594个月,两组之间的OS无统计学差异($P=0.369$)。AJCC I期、II期及IV期的PFS及OS均无统计学差异($P<0.05$)。淋巴结阴性患者的PFS及OS均无统计学差异($P=0.475$, $P=0.555$)。淋巴结数目 >4 、淋巴结数目 ≤ 3 的紫杉类规范治疗组与蒽环类规范治疗组患者的PFS及OS均无统计学差异($P>0.05$)(Table 5, Figure 2)。

2.2.2 放疗规范化程度及生存分析

共有530例患者行辅助放疗,规范放疗组420例(标准放疗191,未放疗229例),非规范放疗组110例(放疗12例,未放疗98例),放疗患者治疗的规范率为79.24%。规范放疗组患者的OS(54.360个月)较非规范放疗组相比患者的OS(45.927个月)长8.4个月,差异有统计学意义($P=0.044$)。规范放疗组与非规范组患者的PFS差异无统计学意义($P=0.059$)(Table 5, Figure 3)。

2.2.3 靶向治疗规范化情况及生存分析

应用赫塞汀患者65例(12.26%),规范一周或三周疗法并且应用满一年者32例(占Her-2过表达型乳腺癌的6.38%)。有13例患者出现复发转移,其中6例因病情进展致全身各脏器功能衰竭死亡。赫塞汀应用呈逐年递增趋势,各年规范应用赫塞汀比例分别为

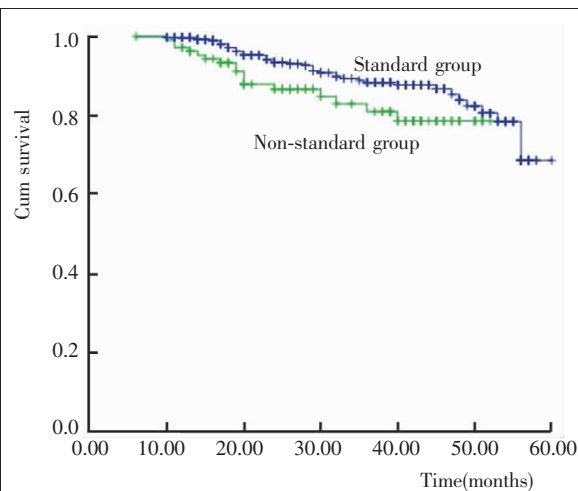


Figure 3 Comparison of the survival between standard group and non-standard group of radiotherapy for Her-2 over-expressing breast cancer

37.50%、44.44%、50.00%、53.33%和52.63%,随着cNC-CN规范指导,逐年提高。赫塞汀规范治疗组的平均PFS为66.758个月,赫塞汀非规范治疗组的平均PFS为52.863个月,两组差异有统计学意义($P=0.027$),但OS差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 6, Figure 4)。

2.3 预后影响因素分析

Cox多因素回归分析风险模型结果显示:患者的淋巴结转移数目及AJCC临床分期是影响Her-2过表达型乳腺癌患者预后的独立因素(OR=1.257, 1.587)。见Table 7。

Table 6 The application of herceptin for Her-2 overexpressing breast cancer,2007 ~ 2011

Year	n	Comply with the guidelines	Not comply with the guidelines	Coincidence rate(%)
2007	8	3	5	37.50
2008	9	4	5	44.44
2009	14	7	7	50.00
2010	15	8	7	53.33
2011	19	10	9	52.63
Total	65	32	33	49.23

Table 7 The multiple analysis of the prognosis factors of Her-2 over-expressing breast cancer

Index	B	SE	χ^2	P	OR(95%CI)
Number of lymph node metastasis	0.228	0.137	2.773	0.036	1.257(0.960~1.644)
AJCC staging	0.462	0.202	5.240	0.022	1.587(1.069~2.356)

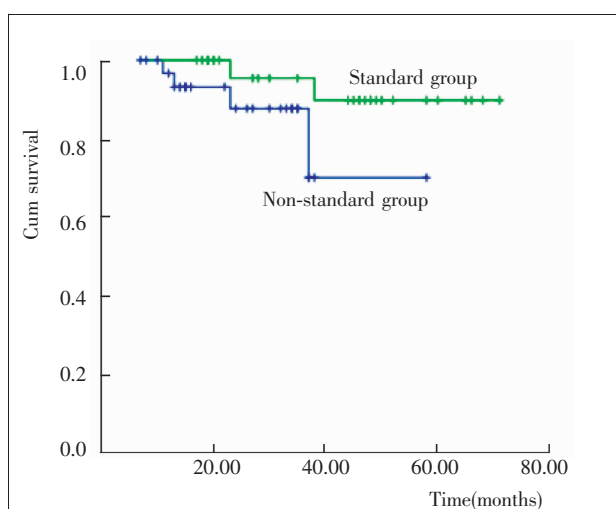


Figure 4 Comparison of the survival between standard group and non-standard group of herceptin therapy for Her-2 over-expressing breast cancer

3 讨论

在 2011 年的《St.Gallen 早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》中,将免疫组化结果:雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR) 阴性,Her-2 阳性的乳腺癌定义为 Her-2 过表达型乳腺癌。目前文献报告在所有乳腺癌中 Her-2 过表达乳腺癌约占 20%~30%^[2]。本研究结果显示,乳腺癌患者中 Her-2 过表达型占 28.34%,与文献报道相似。

此类患者肿瘤病情进展迅速、易发生脑、骨骼、淋巴结等多器官转移。鉴于此类乳腺癌特殊的临床病理学特征,即使是瘤体面积很小($\leq 0.5\text{cm}$),指南仍然考虑辅助化疗。本研究对照 2007~2011 年

cNCCN 乳腺癌临床指南的病例数为 292 例,各年辅助化疗(药物、疗程、剂量、间歇)的规范率分别为 36.11%、41.43%、47.96%、53.64%和 64.49%,5 年间规范治疗率逐年提高。可能的原因主要来自医患双方:①随着指南的普及及传播,临床医师也更加熟练的将指南应用于临床实践;②能减轻化疗药物毒副作用的药物的使用,提高了化疗完成率;③患者对肿瘤治疗意识的提高,使得治疗依从性更强。

20 世纪 80、90 年代以后,蒽环类、紫杉类药物开始并逐步应用于乳腺癌的辅助治疗,且疗效明显,目前已成为乳腺癌化疗药物的基石。既往研究发现,Her-2 过表达型乳腺癌患者对紫杉、蒽环类药物较其他类化疗药物更敏感,但含蒽环类较含紫杉类的化疗方案孰优孰劣以及对于存在心血管基础疾病的患者是否蒽环类方案能够被含紫杉类方案所替代仍不明确。

Carey 等^[3]采用多柔比星及环磷酰胺(AC)方案对 107 例不同分子分型乳腺癌患者进行了新辅助化疗,患者中 27%的基底样型和 32%的 Her-2 过表达型达到了病理完全缓解(pCR),而 Luminal 型 pCR 率仅为 7%($P=0.01$),说明蒽环类为基础的化疗方案对 Her-2 过表达型更加有效。本研究结果显示蒽环类非规范治疗组与规范组的 OS 及 PFS 均无统计学差异($P=0.814$, $P=0.747$)。分析其原因可能与 Her-2 受体及配体具有复杂的信号传导通路,以及其生物学作用的异质性有关。诸如此类的结果提示我们,是否可以适当的降低 cNCCN 指南当中蒽环类化疗方案的药物剂量、剂量强度或者总的辅助化疗疗程数,而不影响治疗效果?这需要大样本、多中心的临床试验的观察研究进一步证实。

CALGB 9344 试验^[4]中对腋淋巴结转移患者予以 4 个周期 AC 方案后,随机选取一组加用紫杉醇 4 个周期,另一组不用。完成 18 个月随访后,比较疗效,发现序贯紫杉醇组较单纯 AC 治疗组的复发率降低 17%,死亡率降低 18%。另有研究显示,在紫杉类化疗药物的反应性方面,乳腺癌 Her-2 过表达型患者比 Her-2 阴性者高^[5]。本研究结果显示,两组 PFS 并无差异($P=0.059$),但总生存期紫杉规范治疗组为 49.379 个月,非规范组为 42.087 个月,有统计学差异($P=0.024$)。提示对于乳腺癌 Her-2 过表达型患者按照 cNCCN 中含紫杉类方案化疗,能在总生存期方面获益,应推荐选择。

BCIRG 001 试验是比较 TAC 与标准 FAC 方案在乳腺癌发生腋淋巴结转移的患者辅助化疗中的作用。TAC 方案治疗组的 PFS 为 82%,而 FAC 方案治疗组为 74%,有统计学差异($P<0.05$),其中 Her-2 过表达组疗效更为显著($P<0.05$)^[6]。临床试验 TACT,对 4162 例腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者进行了为期 62 个月的随访,研究结果显示试验组以 CEF 方案化疗 4 个周期后序贯 4 个周期紫杉类药物,其无病生存期与 CEF 方案化疗 8 个周期的对照组无统计学差异($P=0.44$)^[7]。本组研究显示,对于 AJCC 分期Ⅲ期 Her-2 过表达型乳腺癌患者,紫杉规范治疗组较蒽环规范治疗组的 PFS 延长了 18.3 个月($P=0.036$)。所以对于 AJCC 分期Ⅲ期 Her-2 过表达型乳腺癌患者,在方案选择上推荐应用含紫杉类药物。

本研究结果显示放疗患者的规范治疗率为 79.24%,多数患者根据指南要求完成了放疗;放疗的病例数为 203 例,191 例完成规范放疗,占放疗患者的 94.09%,按照指南 12 例不具有放疗指征的进行了放疗,占放疗患者 5.91%;按照指南 241 例无放疗指征,有放疗指征但未放疗的为 98 例。未按照指南规范放疗主要为以下三种情况:拒绝放疗、过度放疗或放疗量不足。分析其原因主要为:患者因经济原因或对放疗价值的理解不足而拒绝放疗;医生掌握放疗适应证过宽,不具备放疗指征而进行了放疗;放疗过程中出现者放射性肺炎或严重的骨髓抑制等副反应而终止放疗。

既往临床三宗大型试验结果显示:有腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者,在完成乳腺癌改良根治术后,辅助区域淋巴结和胸壁放疗可以延长其 PFS 和 OS^[8-10]。本

研究结果证实按照 cNCCN 完成规范放疗患者较其他患者延长了 8.433 个月的 OS($P=0.044$),但在 PFS 方面并无优势($P=0.059$)。

NCCTG-N9831^[11]、BCIRG006^[12]和 HERA^[13]三项大型国际多中心临床研究证实了乳腺癌 Her-2 过表达型患者术后完成为期 1 年的含曲妥珠单抗(赫赛汀)辅助治疗,复发风险明显下降,达 39%~52%。其中 HERA^[13]研究的随访结果提示,对于 Her-2 过表达而在初始治疗时未联合曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者,在常规辅助治疗完成后序贯曲妥珠单抗治疗中也可获益。本研究界定是否按照 cNCCN 规定足量的完成 1 年的曲妥珠单抗治疗为标准,将联合赫赛汀治疗的 65 例患者分为赫赛汀规范治疗组和非规范治疗组,以生存获益为主要观察点。结果显示赫赛汀的应用明显延长了规范治疗组的 PFS($P=0.027$),但未能延长总生存。

本研究中联合应用曲妥珠单抗的患者有 65 例,仅占 12.26%,按足量坚持使用 1 年的为 32 例,占 49.23%,总体规范应用率及使用率均偏低,考虑主要可能与民众对乳腺癌认知不足以及对赫赛汀带来的生存获益了解不够有关。但同时我们也注意到,随着 cNCCN 推广,赫赛汀规范应用比例逐年提高。这有赖于人们对疾病认识的提高与 cNCCN 的积极普及。

多项循证证据显示,规范的化放疗、靶向治疗可使 Her-2 过表达乳腺癌患者获得最大程度的临床获益,尤其对该亚型乳腺癌,赫赛汀的应用已成为必不可少的基础药物。在本研究中,规范完成含紫杉类药物化疗及放疗的患者在总生存方面获益,而赫赛汀的靶向治疗延长了患者的 PFS。

Badve 等^[14]研究认为:肿瘤 T 分期及淋巴结转移数目是影响乳腺癌总生存的独立因素。而 Thorat 等^[15]研究认为:雌激素受体表达和淋巴结转移数目是影响其总生存期的独立因素。本研究结果显示:Her-2 过表达乳腺癌患者的 AJCC 临床分期和淋巴结转移状况为独立预后因素。各研究结论对于乳腺癌影响预后的因素不尽相同,可能与入选患者条件及治疗方案等的差异有关。

本研究中 Her-2 过表达乳腺癌淋巴结阳性率为 50.6%,在 Luminal A 型、Luminal B 型、三阴型和 Her-2 过表达型乳腺癌中淋巴结 ≥ 4 个的患者所占比

例分别为 28.6%、28.1%、15.2%和 33.2%。Her-2 过表达型乳腺癌的淋巴结 ≥ 4 的比例明显较其他型乳腺癌高,淋巴结数目越多,生存时间越短,预后越差($P=0.036$),本结果与Thorat 等^[15]报道部分一致,这可能与 Her-2 过表达本身是一个不良的预后因素,与分化差、分期较晚、较高的细胞增殖指数及淋巴结阳性相关,并且对某些类型的化疗药耐药有关。

孙正魁等^[16]研究发现肿瘤分期是影响乳腺癌预后的独立因素,与本研究结果基本一致。Her-2 过表达型乳腺癌患者生存率低,可能与本身存在着高侵袭性、高复发率等临床特点有关。

徐兵河^[17]指出 Her-2 过表达乳腺癌患者更容易发生软组织的转移,如局部复发、淋巴结转移或远处转移。本研究中 Her-2 过表达型乳腺癌的复发转移率为 20.00%,其中局部转移占 8.49%,骨转移占 20.75%,而多处转移最多占 23.58%。

本研究的多项结果表明按照 cNCCN 乳腺癌指南规范治疗可使 Her-2 过表达型乳腺癌患者最大程度获益,但在临床工作中仍存在不规范治疗情况,应进一步强化规范意识,最大程度促进 cNCCN 指南的真正落实。对于此类型乳腺癌的研究,文中得出的结论部分与国内外文献一致,部分有差异,可能由于本研究纳入病例数目偏少、随访时间过短且随访率偏低等有关,尚需要大量临床研究以指导临床医师工作。

参考文献:

- [1] Huang ZZ, Chen WQ, Wu CX, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China—a report from 32 Chinese cancer registries, 2003–2007[J]. *Tumor*, 2012, 32(6): 435–439. [黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况——全国 32 个肿瘤登记点 2003–2007 年资料分析报告[J]. *肿瘤*, 2012, 32(6): 435–439.]
- [2] Chariyalertsak S, Purisa W, Vinyuvat S. Her-2/neu amplification determined by real-time quantitative PCR and its association with clinical outcome of breast cancer in Thailand[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(7): 1703–1706.
- [3] 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.
- [4] Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. Her2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(15): 1496–1506.
- [5] Kimura M, Sano M, Fujimori M, et al. Neoadjuvant paclitaxel for operable breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B):

1239–1244.

- [6] Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Docetaxel as adjuvant and neoadjuvant treatment for patients with breast cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(10): 2147–2157.
- [7] Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9676): 1681–1692.
- [8] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(14): 949–955.
- [9] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9165): 1641–1648.
- [10] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(2): 116–126.
- [11] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NS-ABP B-31[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3366–3373.
- [12] Au HJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study[J]. *Oncologist*, 2013, 18(7): 812–818.
- [13] Zabaglo L, Stoss O, Rüschhoff J, et al. HER2 staining intensity in HER2-positive disease: relationship with FISH amplification and clinical outcome in the HERA trial of adjuvant trastuzumab[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2761–2766.
- [14] Badve S, Turbine D, Thorat MA, et al. FOXA1 expression in breast cancer—correlation with luminal subtype A and survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15pt 1): 4415–4421.
- [15] Thorat MA, Marchio C, Morimiya A, et al. Forkhead-box A1 expression in breast Cancer is associated with luminal subtype and good prognosis[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(3): 327–332.
- [16] Sun ZK, Ma XT, Wu YD, et al. Efficacy of neoadjuvant anthracycline-based regimen chemotherapy on triple-negative breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 36(3): 126–130. [孙正魁, 马行天, 吴毓东, 等. 三阴乳腺癌对含蒽环类方案新辅助化疗的反应及远期疗效[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(3): 126–130.]
- [17] Xu BH. Breast cancer[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2005: 287–289. [徐兵河. 乳腺癌[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2005: 287–289.]