

密集 AC 序贯密集紫杉醇新辅助化疗 对三阴性乳腺癌的近期疗效

胡利敏¹, 陈述政², 周毅², 周斌²

(1.丽水市中医医院;浙江 丽水 323000;2.丽水市中心医院,浙江 丽水 323000)

摘要: [目的] 观察密集 AC 序贯密集紫杉醇新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌的近期疗效及安全性。[方法] 回顾性分析浙江省丽水市中心医院 2012 年 3 月至 2015 年 12 月间收治的经空芯针活检及免疫组化确诊为三阴性乳腺癌患者的临床资料 47 例。术前给予多柔比星联合环磷酰胺 4 周期化疗,之后序贯密集紫杉醇 4 周期新辅助化疗方案。根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准及术后病理组织学检查评价疗效,依据 WHO 抗癌药物不良反应的分度标准评价药物的不良反应。[结果] 47 例患者中均完成全部周期化疗,总有效率为 85.1%(40/47),临床完全缓解率为 46.8%(22/47),病理完全缓解率为 42.6%(20/47)。不良反应中骨髓抑制 I 度、II 度、III 度分别有 21、6、3 例,胃肠道反应 I 度、II 度、III 度分别有 25、5、2 例,肝功能异常 4 例,心脏毒性 2 例,神经毒性 27 例,脱发 40 例,感染 10 例,无严重危及生命的并发症出现。[结论] 密集 AC 序贯密集紫杉醇新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌的近期疗效较好,不良反应可耐受,值得临床进一步研究。

关键词: 乳腺肿瘤;多柔比星;环磷酰胺;紫杉醇;新辅助化疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)03-0199-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B004

Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy with Dose-dense AC-Paclitaxel Regimen for Patients with Triple-Negative Breast Cancer

HU Li-min¹, CHEN Shu-zheng², ZHOU Yi², et al.

(1.Lishui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lishui 323000, China; 2.Lishui Municipality Central Hospital, Lishui 323000, China)

Abstract: [Objective] To assess the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense AC-paclitaxel regimen in treatment of patients with triple-negative breast cancer (TNBC). [Methods] The clinical data of 47 patients with TNBC, confirmed by core needle biopsy combined with immunohistochemistry, admitted in Lishui Municipality Central Hospital from March 2012 to December 2015 were retrospectively analyzed. The regimen containing 4 cycles of doxorubicin with cyclophosphamide and then sequential dose-dense paclitaxel for 4 cycles chemotherapy before surgery. Standard RECIST guidelines and postoperative histopathological examination were used to evaluate clinical and pathological response. The adverse drug reactions were evaluated based on the criteria of WHO adverse drug reactions. [Results] Forty seven patients completed all cycles of chemotherapy. The total response rate was 85.1%(40/47), clinical complete remission was 46.8%(22/47), pathological complete remission was 42.6%(20/47). There were 21, 6, 3 cases of degree I and II, III bone marrow suppression, 25, 5, 2 cases of degree I and II, III gastrointestinal reaction, 4 cases of abnormal liver function, 2 cases of cardiac toxicity, 27 cases of neurotoxicity, 40 cases of alopecia, 10 cases of infection, and no life-threatening complications. [Conclusion] Dose-dense paclitaxel followed dose-dense AC regimen has good curative effect with tolerated adverse reactions for triple-negative breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; doxorubicin; cyclophosphamide; paclitaxel neoadjuvant chemotherapy

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancers,

TNBC)是指免疫组化中雌、孕激素受体和人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor, Her-2)表达均为阴性的乳腺癌,在每年新诊断的乳腺癌中 TNBC 约占 10%~20%,TNBC 较其他

基金项目: 丽水市科学技术局简易竞标科技项目(2010JYZB23)

通讯作者: 陈述政,主任医师,学士;丽水市中心医院甲状腺乳腺外科,浙江省丽水市莲都区括苍路 289 号(323000);E-mail: dr.susan@163.com

收稿日期: 2017-04-19; **修回日期:** 2017-05-07

类型乳腺癌侵袭性强,易转移到远处脏器,复发及死亡率较高,预后差^[1,2]。新辅助化疗已是局部进展期乳腺癌重要的治疗手段早已达成共识。据多项新辅助化疗研究报道 TNBC 可从含有蒽环类和(或)紫杉类药物的化疗方案得到较好的获益^[3-6]。但目前临床中对 TNBC 的新辅助化疗方案较多,尚未形成统一的标准^[6]。本研究旨在通过观察密集 AC 序贯密集紫杉醇新辅助化疗方案对 TNBC 的近期疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 3 月至 2015 年 12 月间浙江省丽水市中心医院甲状腺乳腺外科收治乳腺癌患者的临床资料。入组标准:行新辅助化疗前均经空芯针穿刺病理活检确诊为乳腺癌,且免疫组化雌、孕激素受体与 Her-2 均阴性表达;术前 TNM 分期为 II A~III B 期;既往无化疗史、无其他部位恶性肿瘤及远处转移;患者体能状况良好,无严重的脏器功能异常;非哺乳期/妊娠期女性;化疗前签署知情同意书。47 例入选,均为女性,年龄 31~57 岁,中位年龄 41 岁。肿瘤直径 2.5~6.3cm,平均 4.6cm。TNM 分期 II A 期 8 例,II B 期 19 例,III A 期 15 例,III B 期 5 例。

1.2 治疗方法

新辅助化疗方案:多柔比星 60mg/m² 静滴, d₁, 联合环磷酰胺 600mg/m², 静推, d₁。14 天为 1 周期,共 4 个周期。之后序贯紫杉醇 175mg/m², 静滴, d₁, 14 天为 1 周期,共 4 个周期。化疗期间常规给予止吐治疗,化疗 3d 后常规给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升白细胞治疗,每周期化疗前均复查血常规与肝肾功能在正常范围内再给予下一周期化疗。化疗期间出现病情进展者直接行手术治疗,术后给予替换化疗方案,无特殊情况者均完成全部周期的化疗,后根据具体病情及患者意愿行保乳或改良根治术,术后给予常规放疗。

1.3 疗效评价及不良反应评价

每 2 个周期及术前采用彩超、MRI 对化疗疗效进行评价,根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准:完全缓解(CR,肿瘤无法触及),部分缓解(PR,肿瘤最大直径缩小≥30%),病情稳定(SD,肿瘤最大直径缩

小<30%或增大<20%),病情进展(PD,肿瘤最大直径增加≥20%或发现新病灶),总有效率(RR,CR+PR/总例数×100%),病理完全缓解(pCR,指术后病理标本中镜下无癌细胞残留或仅有原位癌成分)。不良反应则依据 WHO 抗癌药物不良反应的分度标准评价。

1.4 随访

随访结合门诊复查和电话进行,前 3 年每 3 个月复查随访一次,后 2 年每 6 个月复查随访一次,满 5 年后 1 年复查随访一次。无病生存率(DFS)指术后第 1 天开始至出现肿瘤复发、转移、其他新发恶性肿瘤或其他因素引起的死亡。总生存率(OS)为确诊当天开始至死亡或失随访时间。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验进行比较,生存率估计采用 Kaplan-Meier 法,生存曲线比较采用 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

47 例患者完成全部周期化疗后均接受手术治疗,其中 13 例行保乳术(27.8%),34 例行改良根治术。RR 为 85.1%(40/47),CR 为 46.8%(22/47),SD 为 14.9%(7/47),无病情进展病例。术后病理 20 例达 pCR (42.6%),T 分期中 T₂ 期患者 pCR 率高于 T₃、T₄ 期患者($\chi^2=7.997, P=0.005$);基底标志物阴性的患者 pCR 率高于基底标志物阳性者($\chi^2=12.644, P=0.000$);而年龄、腋窝淋巴结转移与否和肿瘤病理分期对 pCR 率无影响($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 生存分析

随访时间截止为 2016 年 12 月,中位随访时间 25 个月(7~49 月),8 例出现局部复发或远处转移,死亡 4 例。pCR 患者中 1 例出现远处转移,死亡 1 例;非 pCR 患者 7 例出现复发或转移,3 例死亡。pCR 与非 pCR 患者 3 年 DFS 分别为 90%和 58.7%,差异有统计学意义($\chi^2=4.262, P=0.039$)(Figure 1)。两组 3 年 OS 分别为 90%和 78.8%,差异无统计学意义($\chi^2=1.220, P=0.268$)(Figure 2)。

2.3 不良反应

不良反应中主要为骨髓抑制, I 度、II 度、III 度

Table 1 pCR related factors in patients with TNBC

Factor	N	pCR	Non-pCR	χ^2	P
Age(years old)					
≤40	22	11	11	0.938	0.333
>40	25	9	16		
Tumor size					
T ₂	29	17	12	7.997	0.005
T ₃ /T ₄	18	3	15		
Lymphonode					
N ₀	15	9	6	2.743	0.098
N ₁ /N ₂	32	11	21		
TNM stage					
II	27	12	17	0.203	0.652
III	20	7	13		
Basal markers					
Positive	28	6	22	12.644	0.000
Negative	19	14	5		

骨髓抑制分别有 21、6、3 例，其中 9 例伴有轻度感染，1 例重度感染；胃肠道反应则以恶心呕吐为主，I 度、II 度、III 度分别有 25、5、2 例，心脏毒性 2 例，主要为射血分数轻度下降；肝功能转氨酶轻度升高 4 例；神经毒性 27 例，均为轻度的感觉异常或腱反射减退；轻度脱发 40 例。无严重危及生命的并发症出现(Table 2)。

Table 2 Main toxicity inTNBC with dose-dense paclitaxel followed dose-dense AC regimen

Toxicity	Toxicity grade			
	I	II	III	IV
Myelosuppression	21	6	3	0
Nausea/Vomiting	25	5	2	0
Liver dysfunction	3	1	0	0
cardiotoxicity	2	0	0	0
Neurotoxicity	19	8	0	0
Alopecia	30	8	2	0
Infection	9	1	0	0

3 讨 论

三阴性乳腺癌(TNBC)为一组异质性较大的疾病,病理学特征多为浸润性导管癌,约 80%TNBC 为基底细胞型癌,而 TNBC 具体又可分为 Claudin-low 型、Interferon-rich 型和正常细胞型^[7]。TNBC 分型众多,异质性大,分子和基因水平认识虽较前有了很大进步,但尚缺乏临床应用。

1996 年 Hudis^[8]首次提出“剂量密集”概念,指

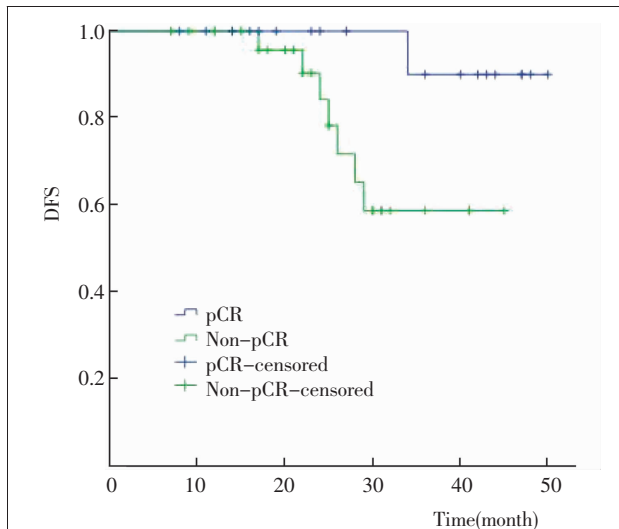


Figure 1 The disease-free survival rates inTNBC with dose-dense paclitaxel followed dose-dense AC regimen

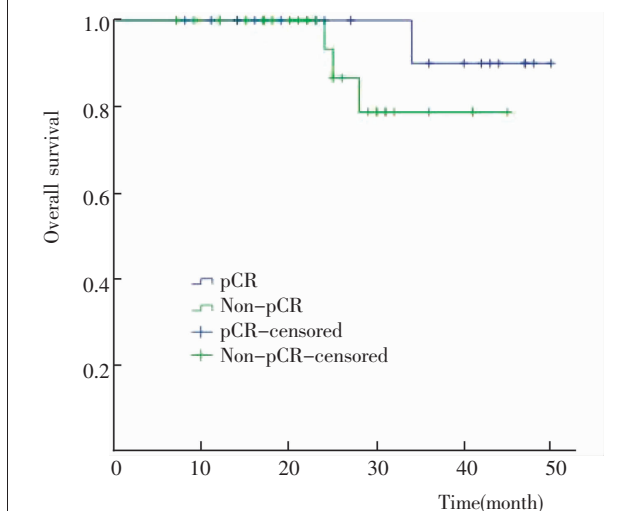


Figure 2 The overall survival rates in TNBC with dose-dense paclitaxel followed dose-dense AC regimen

的是缩短每次给药间隔时间的同时不改变每次给药的剂量。这一概念的提出主要基于肿瘤生长的 Gompertzian 曲线模型,即肿瘤的体积倍增时间随着肿瘤体积增加而延长;更有学者以此结合对数杀伤理论提出剂量密集的假说:化疗药物对生长活跃且体积较小的肿瘤杀伤效果较强,而残留的肿瘤细胞虽增殖速度较前更快,但密集的化疗可持续给予再生长的肿瘤更大的杀伤作用^[9]。国外 C9741 临床试验通过对 2005 例乳腺癌患者 72 个月的中位随访,结果提示剂量密集方案可提高患者的 DFS 和 OS^[10]。一项 III 期临床研究提示密集表阿霉素序贯紫杉醇方案应用于乳腺癌新辅助化疗中 pCR 率为 18%,高于

常规表阿霉素序贯紫杉醇方案的 10% ($P=0.008$), 且密集方案的 5 年 DFS 和 OS 均高于常规组 (70% vs 59%, $P=0.011$; 83% vs 77%, $P=0.041$)^[11]。本文结果 RR 为 85.1%, CR 为 6.8%, pCR 为 42.6%, 近期疗效与上述报道相符, 而 pCR 甚至要高于一些报道。新辅助化疗后获得 pCR 是影响患者 DFS、OS 的独立因素^[12,13]。本次研究患者短期内给予多柔比星累积量虽不足 300mg/m², 但之后序贯紫杉醇连续给药 12 周, 累积量 700mg/m², 可能为获得较高 pCR 的原因之一。另有文献报道^[14,15]癌肿直径小、基底标志物阴性的 TNBC 患者在新辅助化疗后容易达到 pCR, 而本次研究中 T₂ 期患者占 61.7%, 基底标志物阴性患者占 40.4%, 均与 pCR 有关。同时本次研究提示 pCR 患者 3 年 DFS 优于非 pCR 患者 ($P<0.05$), 但 3 年 OS 则无统计学差异 ($P>0.05$), OS 有待更长的随访时间去评价。

在药物的不良反应方面, 虽然密集方案理论上会加重血液毒性, 而本次研究中出现血液系统骨髓抑制 30 例, I 度、II 度、III 度骨髓抑制分别有 21、6、3 例, 主要以轻度骨髓抑制为主, 其中 9 例伴有轻度感染, 1 例重度感染。给予 G-CSF、抗生素治疗后均好转, 并未因此中断或明显延误化疗周期。心脏毒性为蒽环类药物另一毒性反应, 本次研究仅观察到 2 例化疗后左室射血分数轻度下降, 给予营养心肌加强患者休养后好转, 无出现心力衰竭患者。神经毒性为紫杉醇的常见不良反应, 本研究有 27 例患者出现轻度的感觉异常腱反射减退, 给予营养神经对症支持治疗后缓解。其他胃肠道反应、肝功能异常、脱发等毒性反应分别出现 32、4、40 例。并未出现严重危及生命的并发症, 提示此方案耐受性较好。

总之, 密集 AC 序贯密集紫杉醇新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌的近期疗效好, 不良反应可耐受, 远期疗效有待临床进一步随访研究。

参考文献:

- [1] Gangi A, Mirocha J, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4098-4103.
- [2] Robinson TJ, Liu JC, Vizeacoumar F, et al. RB1 status in triple negative breast cancer cells dictates response to radiation treatment and selective therapeutic drugs [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78641.
- [3] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. *Clinical Cancer Research*, 2007, 13(8):2329-2334.
- [4] Iwata H, Sato N, Masuda N, et al. Docetaxel followed by fluorouracil /epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer[J]. 2011, 41(7):867-875.
- [5] Warm M, Kates R, Grosse-Onnebrink E, et al. Impact of tumor biology, particularly triple-negative status, on response to pre-operative sequential, dose-dense epirubicin, cyclophosphamide followed by docetaxel in breast cancer [J]. *Anticancer Research*, 2010, 30(10):4251-4259.
- [6] Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, 62(4):667-672.
- [7] Rakha EA, Reisfilho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2568-2581.
- [8] Hudis C. New approaches to adjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Pharmacotherapy*, 1996, 16(3 pt 2):88s-93s.
- [9] Norton L. A gompertzian model of human breast cancer growth[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(24 Pt 1):7067-7071.
- [10] Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741 Cancer and Leukemia Group B Trial 9741[J]. *J Clin Oncol*, 21(8):1431-1439.
- [11] Bayraktar S, Arun B. Dose-dense chemotherapy for breast cancer[J]. *Breast J*, 2012, 18(3):261-266.
- [12] Lim LY, Miao H, Lim JS, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in Asian breast cancer patients [J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(1):173-185.
- [13] Chen MS, Zhang YL, Yang HW, et al. Predictive value of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2017, 23(3):180-184. [陈茂山, 张艳利, 杨宏伟, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率与血小板与淋巴细胞比率对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(3):180-184.]
- [14] Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2011, 67 (4):911-917.
- [15] Li XR, Liu M, Zhang YJ, et al. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients [J]. *Medical Oncology*, 2011, 28(Suppl):129-134.