

含紫杉醇或多西他赛方案在三阴性乳腺癌辅助化疗中的效果研究

江琴 陈小松 杨兴霞 曹博 朱娟英

【摘要】目的 比较含紫杉醇或多西他赛方案在三阴性乳腺癌(TNBC)辅助化疗中的效果。方法 回顾性分析 2009 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日在嘉兴市妇幼保健院乳腺科和上海交通大学附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心手术并接受蒽环类联合紫杉类药物方案辅助化疗的 TNBC 患者资料,按含紫杉类药物的不同,分为紫杉醇组和多西他赛组,比较两组患者的预后。结果 本研究共纳入患者 425 例,123 例(28.94%)接受含紫杉醇方案化疗,302 例(71.06%)接受含多西他赛方案化疗,患者中位随访时间 43.7 个月。紫杉醇组和多西他赛组 3 年无病生存率分别为 89.7%和 90.2%,3 年总生存率分别为 95.0%和 94.8%,两组比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。结论 对于早期 TNBC 患者,含紫杉醇与含多西他赛方案在辅助化疗效果方面无统计学差异。

【关键词】三阴性乳腺癌 辅助化疗 紫杉类药物 预后

Efficacy of paclitaxel-containing or docetaxel-containing regimens in adjuvant chemotherapy for patients with triple negative breast cancer JIANG Qin, CHEN Xiaosong, YANG Xingxia, et al. Department of Breast Surgery, Jiaxing Maternal and Child Health Hospital, Jiaxing 314000, China

【Abstract】Objective To compare the efficacy of paclitaxel-containing or docetaxel-containing regimens in adjuvant chemotherapy for patients with triple negative breast cancer(TNBC). Methods Clinical data of 425 TNBC patients who received surgical treatment and adjuvant chemotherapy at Shanghai Ruijin Hospital or Jiaxing Maternal and Child Health Hospital from January 2009 to December 2015 were retrospectively reviewed. Among them, 123 cases (28.94%) received paclitaxel-containing chemotherapy and 302 cases(71.06%) received docetaxel-containing regimens. The clinical outcomes of patients were compared between two groups. Results Patients were followed up for a median of 43.7 months. There were no significant differences in 3-year disease free survival (DFS) (89.7% vs 90.2%, $P > 0.05$) and 3-year overall survival(OS) (95.0% vs 94.8%, $P > 0.05$) between paclitaxel group and docetaxel group, respectively. Conclusion The efficacy of paclitaxel-containing is similar to that of docetaxel-containing regimens in the adjuvant chemotherapy for TNBC patients.

【Key words】Triple negative breast cancer Adjuvant chemotherapy Taxanes Prognosis

基于基因芯片技术的发展,乳腺癌可分成 5 种亚型,即 Luminal A 型、Luminal B 型、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)过表达型、基底细胞样型和正常乳腺样型^[1-2]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊类型的乳腺癌亚型,是免疫组化染色雌激素受体(estrogen

receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和 HER-2 均为阴性的乳腺癌,约占乳腺癌总数的 15%^[3]。由于缺乏内分泌激素治疗及抗 HER-2 治疗的靶点,化疗是 TNBC 最主要的治疗手段,化疗方案推荐蒽环类联合紫杉类药物^[4]。但在具体紫杉类药物的选择上,目前鲜有前瞻性研究比较其疗效的差别。本研究回顾性分析比较含紫杉醇或多西他赛方案在 TNBC 辅助化疗中的效果,以期对紫杉类药物的合理选择提供参考,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾 2009 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.11.2020-460

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018PY070)

作者单位:314000 嘉兴市妇幼保健院乳腺科(江琴、杨兴霞、曹博、朱娟英);上海交通大学附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心(陈小松)

通信作者:朱娟英, E-mail: tiaopidaodi@163.com

日于嘉兴市妇幼保健院乳腺科和上海交通大学附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心接受手术及术后辅助化疗的 TNBC 患者的临床资料。通过查询嘉兴市妇幼保健院电子病历系统和上海交通大学乳腺癌数据库收集患者的基本资料,包括年龄、月经状态、家族史、肿瘤分期、手术及病理、免疫组化、治疗方案和随访资料等。纳入标准:浸润性乳腺癌;接受手术治疗的 TNBC;术后完成辅助化疗;辅助化疗方案为含蒽环类联合紫杉类药物。排除标准:术前行新辅助化疗;初诊Ⅳ期乳腺癌。ER 和 PR 阴性定义为<1%的肿瘤细胞核染色,HER-2 阴性定义为免疫组化染色为 0、1+;免疫组化染色为 2+者,荧光原位杂交检测阴性。本研究经嘉兴市妇幼保健院批准,患者知情同意。

1.2 辅助化疗方案 患者术后辅助化疗方案为蒽环类联合紫杉类药物。患者根据化疗方案中紫杉类药物的不同分为紫杉醇化疗组和多西他赛化疗组。紫杉醇化疗组方案包括 AC-wP±Cb(蒽环类药物+环磷酰胺序贯每周紫杉醇±卡铂)和 ddAC-wP 或 ddP(密集蒽环类药物+环磷酰胺序贯每周紫杉醇或密集紫杉醇)。多西他赛化疗组方案包括 AC-T±Cb(蒽环类药物+环磷酰胺序贯多西他赛±卡铂)和 TAC(多西他赛+蒽环类药物+环磷酰胺)。

1.3 随访 采用门诊复查、住院检查、电话随访等方式,术后 2 年内每 3 个月随访 1 次,3~5 年内每半年随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访截止至 2018 年 3 月 10 日或患者死亡。所有患者中位随访时间 43.7 (5.2~106.6)个月。无病生存(disease free survival, DFS)定义为自手术至疾病复发(包括局部复发、区域复发或远处转移)、对侧乳腺癌、第二原发癌或死亡。总生存(overall survival, OS)定义为自手术至任何原因引起死亡。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件。计数资料以频数和构成比表示,两组比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,两组患者生存率的比较采用 log-rank 检验。多因素分析采用 logistic 回归。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 本研究共纳入 425 例患者,其中上海交通大学附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心 349 例(82.12%),嘉兴市妇幼保健院乳腺科 76 例(17.88%)。患者年龄 25~79(50.93±9.90)岁;浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)334 例(78.59%),IDC 伴其他类型 44 例(10.35%),其他类型 47 例(11.06%);肿瘤最大径≤2.0cm 217 例(51.06%),>2.0cm 201

例(47.29%),不详 7 例(1.65%);淋巴结阴性 294 例(69.18%),阳性 131 例(30.82%);93 例(21.88%)组织学分级为 I~II 级,286 例(67.30%)组织学分级为 III 级,组织学分级不详 46 例(10.82%);Ki-67≤30%有 97 例(22.82%),Ki-67>30%有 307 例(72.24%),不详 21 例(4.94%)。共有 123 例(28.94%)患者接受含紫杉醇方案化疗,302 例(71.06%)患者接受含多西他赛方案化疗。紫杉醇组患者中,79 例(64.22%)接受 AC-wP 方案化疗,17 例(13.86%)接受 AC-wP±Cb 方案化疗,16 例(12.98%)接受 ddAC-wP 方案化疗,11 例(8.94%)接受 ddAC-ddP 方案化疗;在多西他赛组患者中,228 例(75.49%)接受 AC-T 方案化疗,39 例(12.92%)接受 AC-T±Cb 方案化疗,35 例(11.59%)接受 TAC 方案化疗。

2.2 紫杉醇组与多西他赛组患者临床病理特征比较 单因素分析结果显示,紫杉醇组与多西他赛组在家族史、月经状态、病理类型、肿瘤大小、淋巴结状态、TNM 分期等方面比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。但紫杉醇组与多西他赛组在年龄、组织学分级以及 Ki-67>30%方面比较差异均有统计学意义,紫杉醇组患者年龄≤50 岁比例更高(53.66%比 40.07%, $P<0.05$),更多为组织学分级 III 级(87.80%比 58.94%, $P<0.05$)以及 Ki-67>30%(95.12%比 62.91%, $P<0.05$),见表 1。

将有统计学意义的单因素纳入多因素分析,结果显示,紫杉醇组患者与多西他赛组患者在年龄上无统计学差异,但紫杉醇组组织学分级 III 级($OR=3.76$,95%CI: 1.76~8.03, $P<0.05$)以及 Ki-67>30%($OR=6.28$,95%CI: 2.58~15.30, $P<0.05$)的患者比例均高于多西他赛组,见表 2。

2.3 紫杉醇组和多西他赛组患者预后情况比较 患者随访期间,共有 DFS 事件 59 例,OS 事件 30 例。生存分析结果显示,紫杉醇组和多西他赛组 3 年 DFS 率(89.7%比 90.2%, $P>0.05$)、3 年 OS 率(95.0%比 94.8%, $P>0.05$)比较差异均无统计学意义,见图 1。

进一步在组织学分级和 Ki-67 指数亚组进行分析,紫杉醇组与多西他赛组患者的 3 年 DFS 率及 3 年 OS 率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见图 2-3。

3 讨论

TNBC 是一组在分子遗传学上具有异质性的疾病,是在形态学和预后上均具有高度异质性的肿瘤,较多为 IDC,还有一部分为髓样癌、腺样囊性癌、化生性癌等^[9]。患者具有发病年龄轻,肿瘤恶性程度高,组织学分级高,且病理分期较高等特点,初诊前 3 年内早期复发风险

表 1 紫杉醇组与多西他赛组患者临床病理特征比较[例(%)]

临床病理特征	紫杉醇组(n=123)	多西他赛组(n=302)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
≤50	66(53.66)	121(40.07)	6.553	0.010
>50	57(46.34)	181(59.93)		
家族史				
有	7(5.69)	13(4.31)	0.375	0.540
无	116(94.31)	289(95.69)		
月经状态 ^a				
绝经前	69(56.10)	153(50.66)	1.657	0.437
绝经后	53(43.90)	148(49.01)		
病理类型 ^b				
IDC	103(83.74)	231(76.49)	3.891	0.143
IDC 伴其他	12(9.76)	32(10.59)		
其他	8(6.50)	39(12.92)		
肿瘤最大径				
≤2cm	58(47.15)	159(52.65)	1.487	0.475
>2cm	62(50.41)	139(46.03)		
未知	3(2.44)	4(1.32)		
淋巴结状态				
阴性	87(70.73)	207(68.54)	0.196	0.658
阳性	36(29.27)	95(31.46)		
组织学分级				
I+II	9(7.32)	84(27.81)	33.256	0.001
III	108(87.80)	178(58.94)		
未知	6(4.88)	40(13.25)		
Ki-67 指数				
≤30%	6(4.88)	91(30.13)	45.529	0.001
>30%	117(95.12)	190(62.91)		
未知	0(0.00)	21(6.96)		
TNM 分期				
I	43(34.96)	108(35.76)	2.733	0.435
II	62(50.41)	166(54.97)		
III	19(12.19)	24(7.95)		
不明确	3(2.44)	4(1.32)		

注:^a1 例患者为男性;IDC 伴其他指 IDC 伴有导管原位癌或其他特征的乳腺癌,其他指其他特殊病理类型如浸润性小叶癌、黏液性癌、髓样癌、乳头状癌等

表 2 紫杉醇组与多西他赛组临床病理特征多因素分析

病理特征	OR 值	95%CI	P 值
年龄			
≤50 岁	0.657	0.42~1.04	0.072
>50 岁	1.00		
组织学分级			
I~II	1.00	1.76~8.03	0.001
III	3.76		
Ki-67 指数			
≤30%	1.00	2.58~15.30	0.001
>30%	6.28		

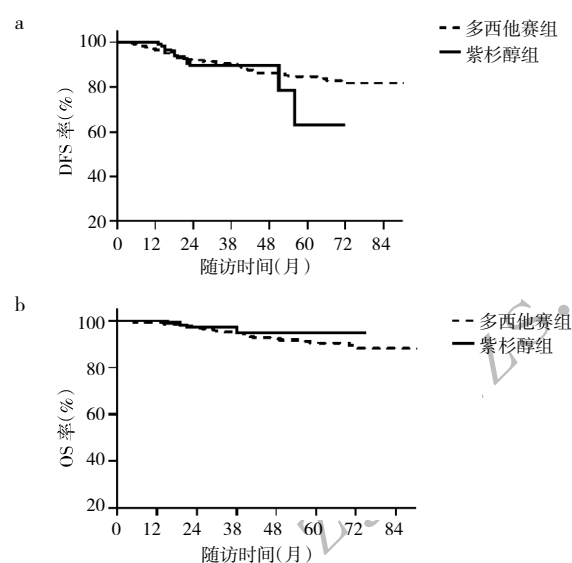


图 1 紫杉醇组与多西他赛组 DFS 及 OS 比较的生存曲线(a: DFS 曲线;b: OS 曲线)

高,内脏转移和脑转移多见,且与肿瘤的大小、有无局部/区域淋巴结转移无明确相关性^[6-7]。本研究入组的接受蒽环类和紫杉类药物辅助化疗的 425 例 TNBC 患者中,年龄≤50 岁患者占 44.00%;Ki-67>30%和组织学分级Ⅲ级患者分别为 307 例和 286 例,占有所有患者的 72.24%和 67.29%。本研究排除术前行新辅助化疗及初诊为Ⅳ期的乳腺癌患者,大多为可手术的 TNBC 患者,故 I~II 期患者居多,占全组患者的 96.15%。

乳腺癌综合治疗可显著改善患者的预后,因 TNBC 无内分泌及抗 HER-2 治疗的靶点,化疗是 TNBC 最主要的全身治疗手段。不同分子亚型乳腺癌生物学特性不同,对化疗敏感度不同,部分亚型患者新辅助化疗具有较高的病例完全缓解率,而部分患者对化疗不敏感,术后早期即可出现复发^[8-9],目前除 ER、PR 和 HER-2 外,并没有其他理想的指标能够预测化疗敏感性^[10],故 TNBC 的辅助化疗仍参考常规的临床病理指标,较多选择蒽环类联合紫杉类药物的辅助化疗方案^[11];蒽环类序贯紫杉醇或多西他赛均为美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的可选辅助化疗方案^[12]。美国东部肿瘤合作组(ECOG)开展的 E1199 临床研究评估不同紫杉类药物和给药时间间隔对辅助化疗效果的影响,发现每周紫杉醇或每 3 周多西他赛的方案优于每 3 周紫杉醇方案;对于 TNBC 患者,每周紫杉醇组患者的 DFS 率最高^[13-14]。SWOG S0221 试验入组淋巴结阳性或阴性高危早期乳腺癌患者,结果提示蒽环类序贯每周紫杉醇方案与双周紫杉醇方案患者的 DFS 率无统计学差异,但在 TNBC 患者中 ddAC-ddP 组患者 DFS 最佳^[15]。本研究 425 例 TNBC 患者,中位随

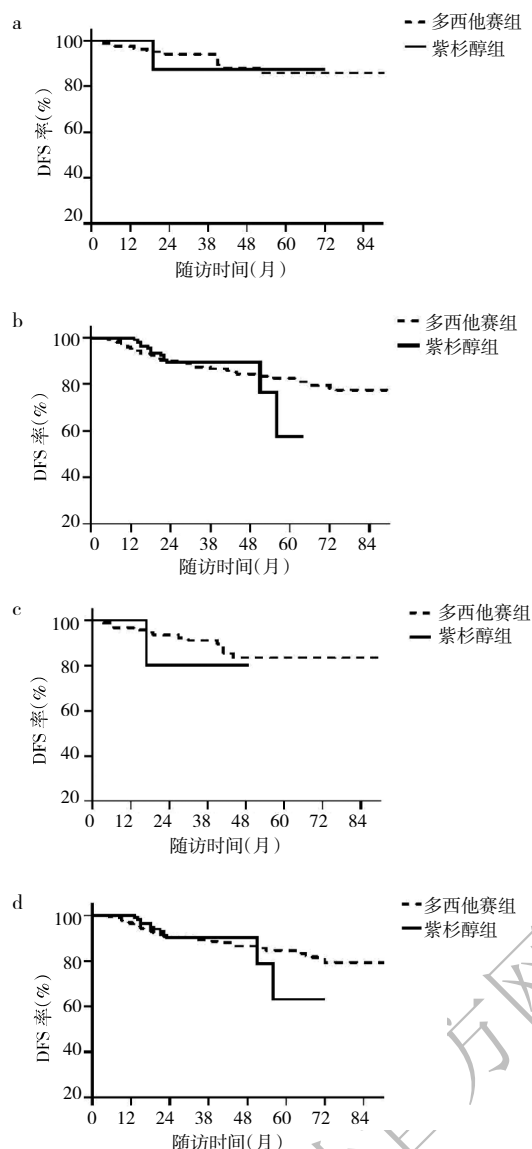


图2 紫杉醇组与多西他赛组各亚组DFS比较的生存曲线(a:组织学 I~II 级;b:组织学 III 级;c:Ki-67 $\leq$ 30%;d:Ki-67>30%)

访时间 43.7 个月,发现紫杉醇组和多西他赛组具有相似的 3 年 DFS 率和 3 年 OS 率;进一步在组织学分级和 Ki-67 指数中进行亚组分析发现,紫杉醇组和多西他赛组具有相似的预后,提示对于 TNBC 患者,紫杉醇和多西他赛均是可选择的紫杉类药物。

如何进一步改善 TNBC 辅助治疗的疗效是当前 TNBC 治疗的热点和难点,对于辅助化疗药物的种类、疗程、靶向治疗药物的探索及转化研究一直在进行中,如白蛋白紫杉醇、铂类药物和抗血管生成剂等。TNBC 患者存在一定的 DNA 损伤修复缺陷,提示其对铂类及烷化剂等作用于 DNA 的药物可能较为敏感。两项新辅助治疗临床试验(CALGB40603^[16]和 GeparSixto^[17])证实蒽环类药物和紫杉类药物基础上,加用铂类药物可以

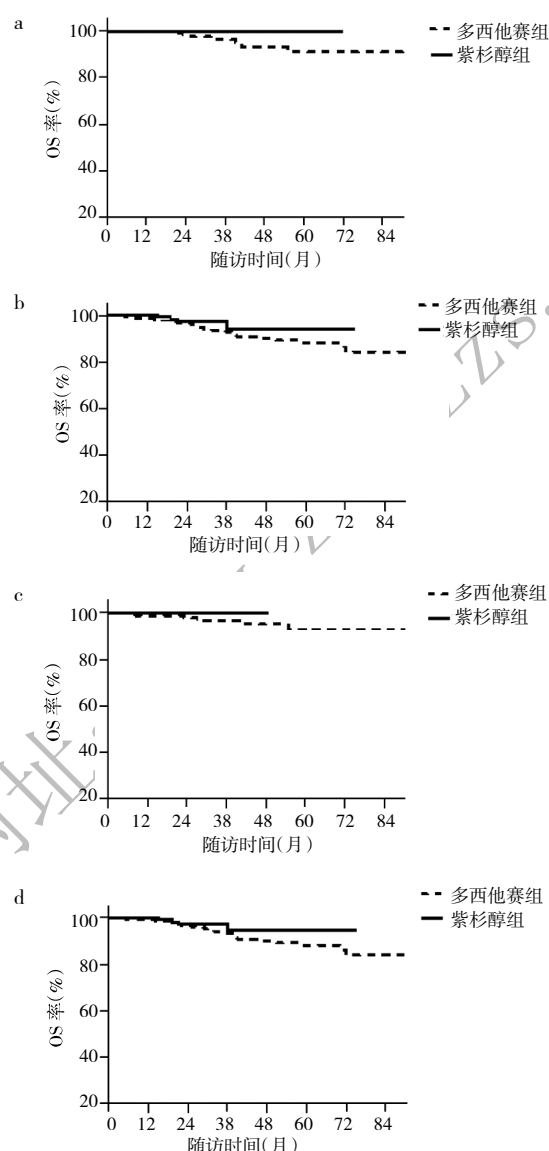


图3 紫杉醇组与多西他赛组各亚组OS比较的生存曲线(a:组织学 I~II 级;b:组织学 III 级;c:Ki-67 $\leq$ 30%;d:Ki-67>30%)

显著增加 TNBC 患者的病理学完全缓解率(PCR);卡铂用于 TNBC 辅助化疗的多个前瞻性临床试验也正在进行中,以期改善 TNBC 乳腺癌患者的预后。本研究中,只有 16 例(3.76%)患者接受含铂类方案化疗,由于例数较少,未进一步分析辅助化疗加入铂类药物患者的疗效。TNBC 初诊 3 年内早期复发转移风险高,化疗之后无后续的内分泌治疗及抗 Her-2 治疗。Nasr 等^[18]发现在 TNM 分期 II~III 期患者中,完成氟尿嘧啶联合表阿霉素联合环磷酰胺(FEC)序贯多西他赛联合卡铂方案辅助化疗之后,再给予 1 年的甲氨蝶呤和环磷酰胺,对比 FEC 序贯多西他赛,可改善患者的预后,提示节拍化疗(采用明显低于最大耐受剂量的化疗药物频繁给药,甚至是每天给药)或可提高 TNBC 患者的预后。抗血管新生药物

贝伐单抗可改善转移性乳腺癌的无进展生存期,并在新辅助治疗中提高新辅助化疗的 PCR 率;但在 TNBC 辅助治疗中,BEATRIC 试验在常规化疗的基础上,联合贝伐单抗并不能提高患者的无浸润性疾病生存率(IDFS)和 OS 率^[19]。

本研究尚存在一些不足。第一,本研究为回顾性研究,入组接受含蒽环类联合紫杉类药物辅助治疗的 TNBC 患者,存在选择偏倚;另外乳腺癌易感基因(BRCA)在本组患者中并不是常规检测,BRCA 基因突变是否可以影响铂类药物选择以及疗效,目前尚缺乏足够数据支持;第二,紫杉醇组入组患者较少,425 例 TNBC 患者中,仅 28.94% 的患者接受含紫杉醇方案化疗,存在一定的治疗选择偏差;第三,本组患者随访时间较短,全组患者随访时间 5.2~106.6 个月,中位随访时间 43.7 个月,事件数亦较少,可待更长时间随访结果证实其长期疗效的差别。

综上所述,本研究发现紫杉醇与多西他赛组 TNBC 患者具有相似的 3 年 DFS 率和 3 年 OS 率,提示紫杉醇或者多西他赛均是 TNBC 辅助化疗可选择的紫杉类药物,其疗效及长期生存差别有待进一步前瞻性临床研究证实。

4 参考文献

- [1] Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747–752. DOI: 10.1038/35021093.
- [2] Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(19): 10869–10874. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
- [3] Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(Suppl 2): S3. DOI: 10.1186/bcr2574.
- [4] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies: improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533–1546. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
- [5] Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes[J]. *J Pathol*, 2014, 232(2): 142–150. DOI: 10.1002/path.4280.
- [6] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25–32. DOI: 10.1002/cncr.22381.
- [7] 李春艳, 王培, 张晟, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征和预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 463–467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.
- [8] 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): 1275–1281. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
- [9] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.
- [10] Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, et al. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2016, 8: 93–107. DOI: 10.2147/BCT.S69488.
- [11] Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432–444. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
- [12] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Invasive breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(2): 136–222. DOI: 10.6004/jnccn.2011.0016.
- [13] Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(16): 1663–1671. DOI: 10.1056/NEJMoa0707056.
- [14] Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 Phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2353–2360. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9271.
- [15] Budd GT, Barlow WE, Moore HC, et al. SWOG S0221: a phase III trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 58–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3296.
- [16] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
- [17] Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 747–756. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
- [18] Nasr KE, Osman MA, Elkady MS, et al. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a phase III study[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(19): 284. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.
- [19] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 933–942. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70335-8.

(收稿日期: 2020-02-23)

(本文编辑: 李媚)