

DOI: 10.3724/SP.J.1008.2010.00070

• 论 著 •

吡柔比星或表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌的随机对照研究

胡 薇 施俊义* 盛 媛 李 莉 苏东玮 王持坤

第二军医大学长海医院普通外科,上海 200433

[摘要] 目的 观察吡柔比星或表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌(LABC)的近期临床疗效和毒副反应。方法 采用随机对照研究 40例 LABC行吡柔比星联合紫杉醇方案(PT组)或表柔比星联合紫杉醇方案(PE组)行新辅助化疗。记录患者每周期肿块大小、术后病理以及毒副反应分度。结果 两组患者均接受共6个疗程的化疗。其中39例新辅助化疗2~4个周期后行手术治疗,手术后完成剩余疗程;1例新辅助化疗6周期后行手术治疗。PT组20例病理完全缓解率(pCR)、临床完全缓解率(cCR)以及临床部分缓解率(cPR)分别为10.0%、20.0%和75.0%,PE组为5.0%、30.0%、70.0% 两组总有效率(RR)无统计学差异。化疗过程中两组心脏毒性和造血系统毒性均为I~II度,且无统计学差异;PT组III度胃肠道反应(恶心、呕吐)发生率45.0%,低于PE组的90.0%($P < 0.05$)。结论 吡柔比星或表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗LABC近期疗效较好,化疗后手术切除率高,心脏毒性及骨髓抑制较轻,但PT较PE方案胃肠道毒副反应有显著改善。

[关键词] 乳腺肿瘤;新辅助化疗;吡柔比星;表柔比星;紫杉醇

[中图分类号] R 737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0070-04

Epirubicin or pirarubicin plus paclitaxel for neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: a randomized controlled trial

HU Wei, SHI Jun-yi*, SHENG Yuan, LI Li, SU Dong-wei, WANG Chi-kun

Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the short-term clinical efficacy and adverse effects of paclitaxel plus pirarubicin(THP) or epirubicin(EPI) in the neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer(LABC). **Methods** Forty patients with newly diagnosed LABC were enrolled and were randomly assigned to two neoadjuvant chemotherapy groups($n = 20$): PT group received THP plus paclitaxel and PE group received EPI plus paclitaxel. The tumor size, the pathological response, and the adverse reactions were observed on a weekly basis. **Results** All the patients received six courses of chemotherapy. Thirty-nine of the patients received 2-4 cycles of neoadjuvant chemotherapy before they received operation; the remaining course of treatment was carried out after surgery. One patient received operation 6 weeks after neoadjuvant chemotherapy. The pathological complete response(pCR), clinical complete response(cCR) and partial response(cPR) in PT group were 10.0%, 20.0% and 75.0% respectively and in PE group were 5.0%, 30.0% and 70.0% respectively. There was no significant difference in the total response rates(RR) between the two groups. Cardiac toxicity and leukopenia in the two groups were grade I-II during the chemotherapy. The incidence of grade III gastrointestinal reaction(nausea and vomiting) was 45.0% in the PT group and 90.0% in the PE group($P < 0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus THP or EPI has satisfactory short-term clinical efficacy and adverse effects for LABC. The rate of radical surgical resection after chemotherapy is high. The gastrointestinal adverse reaction in the PT group is significantly lower than that in PE group. Cardiac toxicity and leukopenia are weak and bone marrow suppression is slight; PT regimen is improved compared with PE group.

[Key words] breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; pirarubicin; epirubicin; paclitaxel

[Acad J Sec Mil Med Univ 2010, 31(1): 70-73]

局部晚期乳腺癌(Locally advanced breast cancer, LABC)是指乳腺原发病灶较大,手术切除较困难,但没有远处转移的乳腺癌,其区域淋巴结转移率在90%以上,预后多不理想^[1]。因LABC发现时已

[收稿日期] 2009-08-27

[接受日期] 2009-11-27

[作者简介] 胡 薇,博士,讲师、主治医师. E-mail: huweicj@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873736, E-mail: shijunyi666@126.com

非早期,如何有效治疗是改善患者生存状态的关键,也备受临床医生关注。新辅助化疗是使LABC降期以便于手术治疗的有效措施,蒽环类与紫杉类是其中最有效的两类药物。本科自2006年1月至2007年12月采用随机对照方法,对40例LABC患者行吡柔比星联合紫杉醇方案或表柔比星联合紫杉醇方案新辅助化疗,观察其近期疗效及毒副反应,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 40例乳腺癌患者均为Ⅲ期初治女性乳腺癌,行核心针穿刺活检确诊。年龄40~63岁,中位年龄52岁。临床Ⅲa期26例,Ⅲb期14例。雌激素受体(ER)和(或)孕激素受体(PR)阳性30例,全阴性10例。Kamofsky \geq 80分,预期生存期 $>$ 6个月。化疗前常规检查血常规、肝肾功能、双乳B超、腹部B超、心电图、X线胸片和全身骨扫描,排除远处转移及心、肝、肾功能严重损害。40例按随机数字表分为治疗组及对照组($n=20$),两组之间年龄、一般情况、既往病史、病变分期、激素受体情况及化疗前常规检查均无统计学差异。

1.2 治疗方案 依据以往临床使用经验^[1],为减少心脏和血液系统毒性,紫杉醇(PTX)减量约20%使用。吡柔比星联合紫杉醇方案(PT组):吡柔比星(THP,深圳万乐药业有限公司)50 mg/m²,紫杉醇(百时美施贵宝公司)135 mg/m²,静脉滴注,每3周为1个周期。表柔比星联合紫杉醇方案(PE组):表柔比星[EPI,辉瑞制药(无锡)有限公司]75 mg/m²,紫杉醇135 mg/m²,静脉滴注,每3周为1个周期。紫杉醇静脉滴注前30 min予地塞米松10 mg静脉推注、异丙嗪(非那根)12.5 mg肌肉注射以预防过敏反应。每次化疗前30 min给予盐酸昂丹司琼8 mg,以减轻胃肠道反应。每2个化疗周期后,根据临床查体、B超检查评估疗效,具备改良根治条件者行手术治疗,临床有部分缓解或稳定但尚无法切除者继续新辅助化疗。当中性粒细胞计数 $<2.5 \times 10^9/L$ 时预防性使用粒细胞集落刺激因子,血清天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT)高于正常值上限2倍时给予保肝治疗。记录患者一般情况以及各化疗周期的血常规、肝功能生化、心电图、左室射血分数、肌钙蛋白结果,进行毒副反应分度。

1.3 疗效评价 乳腺原发灶的大小通过临床体检结合B超行双径测量,新辅助化疗的疗效参照世界卫生组织(WHO,1981)实体瘤通用疗效评定标准进行评价。病理完全缓解(pCR):已手术标本中原发肿瘤区已无浸润癌细胞。临床完全缓解(cCR):临

床检查肿瘤完全消失;临床部分缓解(cPR):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少 $>50\%$ 以上;病情稳定(SD):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少 $<50\%$,或增加 $<25\%$ 。病情进展(PD):肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积增加 $>25\%$ 。总有效(RR)=cCR+cPR。化疗的毒副反应按照WHO急性、亚急性毒性分级标准评价。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计分析,对研究数据采用率的 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 两组患者均接受6个疗程化疗,PT组cCR率以及cPR率分别为20.0%(4/20)和75.0%(15/20),PE组为30.0%(6/20)和70.0%(14/20),两组近期RR无统计学差异(表1)。两组中有39例患者接受2~4个周期的新辅助化疗后临床评估明显缓解,行手术治疗,术后完成剩余疗程,病理证实均为浸润性导管癌或小叶癌;仅有1例患者(PT组,临床评估为SD)接受了6个周期的新辅助化疗后行改良根治术,术后口服卡培他滨辅助化疗,此例患者属于特殊病理类型,即原发乳腺印戒细胞癌,且免疫组化ER、PR、HER-2均阴性。术后证实pCR率PT组为10.0%(2/20)、PE组为5.0%(1/20),两组无统计学差异(表1)。

表1 两组患者新辅助化疗疗效比较

Tab 1 Comparison of efficacies between the two groups [N=20 n(%)]

Group	cCR	cPR	SD	RR	pCR
PT	4(20.0)	15(75.0)	1(5.0)	19(95.0)	2(10.0)
PE	6(30.0)	14(70.0)	0(0)	20(100.0)	1(5.0)

PT: Paclitaxel plus pirarubicin group; PE: Paclitaxel plus epirubicin group. cCR: Clinical complete response; cPR: Clinical partial response; SD: Stable disease; RR: Total response rate; pCR: Pathological complete response. There is no significance($P>0.05$) in RR and pCR between PT and PE groups

2.2 毒副反应 本项研究中两组均未见Ⅳ级毒副反应,无明显肺、肾脏毒副反应。PT组Ⅲ度胃肠道反应(恶心或呕吐)45.0%(9/20),出现在化疗后2~3 d,并持续1~2 d;PE组Ⅲ度胃肠道反应90.0%,且化疗当天即出现,不适持续可达3~4 d,两组有明显差异($P<0.05$)。PT组Ⅱ度心脏毒性5.0%(心包积液1例)、Ⅰ~Ⅱ度白细胞降低发生率60.0%(12/20),但仅25.0%(5/20)预防性使用粒细胞集落刺激因子,Ⅱ度肝脏毒性5%(转氨酶升高近3

倍1例);PE组II度心脏毒性10.0%(心电图异常2例)、I~II度白细胞降低发生率55.0%(11/20),I度肝脏毒性10.0%(转氨酶升高2倍内2例),两

组无显著性差异。两组化疗后均有明显脱发,90.0%以上第一次化疗后开始脱发,至第二次开始前全部脱光,但化疗停止后脱发可逆。

表2 两组患者新辅助化疗毒副反应比较

Tab 2 Comparison of adverse events for neoadjuvant chemotherapy between the two groups

Group	Nausea			Cardiac toxicity			Neutropenia			Hepatic toxicity			Alopecia		
	I - II	III - IV	P	I - II	III - IV	P	I - II	III - IV	P	I - II	III - IV	P	I - II	III - IV	P
PT	11(55.0)	9(45.0)	<0.05	1(5.0)	0	>0.05	12(60.0)	0	>0.05	1(5.0)	0	>0.05	1(5.0)	19(95.0)	>0.05
PE	2(10.0)	18(90.0)		2(10.0)	0		11(55.0)	0		2(10.0)	0		2(10.0)	18(90.0)	

[N=20 n(%)]

PT: Paclitaxel plus pirarubicin group; PE: Paclitaxel plus epirubicin group

3 讨论

新辅助化疗是指对非转移性的肿瘤,在应用局部治疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性药物治疗,是目前治疗LABC的标准方案之一。20世纪80年代,Bondanna等^[2]首先报道了新辅助化疗在161例可手术乳腺癌中的应用结果:所有患者接受4周期CMF、FAC或3周期FEC方案新辅助化疗,RR为77%,cCR为17%。

乳腺癌新辅助化疗临床缓解率的提高意味着生存率提高^[3]。NSABP B-18结果显示,cCR者的5年无病生存率(DFS)为76%,cPR者为64%,而SD者仅为60%(P=0.001),cCR患者经8年随访后,达pCR和未达pCR者的DFS和总生存率(OS)也存在差异(84%、72%;87%、78%),随访9年后发现pCR患者的DFS和OS分别为85%和75%,而手术发现有肿瘤残留的患者DFS和OS分别为73%和58%^[4]。NSABP B-27比较了AC新辅助化疗和AC序贯多西他赛以及AC新辅助化疗+术后辅助多西他赛治疗,发现pCR患者的OS明显提高^[5]。Gonzalez-Angulo等^[6]对III期乳腺癌行新辅助化疗后降期情况行定量研究,203例患者行4个周期FAC新辅助化疗,96%接受手术治疗,88.6%化疗后降期,化疗有效组、中等效果组、无效组5年OS和无进展生存率分别是89.8%、81.6%;67.2%、63.5%;55.3%、48.8%,3组差异有统计学意义(P=0.0005,P<0.0001)。

研究表明,新辅助化疗不仅能诱导肿瘤细胞的凋亡,而且新辅助化疗后肿瘤细胞的凋亡指数高低和新辅助化疗的疗效及患者的生存率关系密切^[7]。理论上认为:(1)新辅助化疗可以不同程度地减轻肿瘤负荷和组织反应性水肿,使肿瘤缩小,杀伤术前

存在的微小癌及亚临床灶,降低临床分期,防止远处转移,提高手术切除率并降低复发率;(2)使肿瘤周围及全身达到有效浓度,控制因手术、挤压等操作造成的医源性转移及播散;(3)观察临床及病理上肿瘤对此化疗方案的反应,帮助术后选择化疗方案,并评价预后^[8-10]。

蒽环类及紫杉类是乳腺癌治疗中疗效最高的两类药物。吡柔比星是半合成蒽环类抗肿瘤药物,是多柔比星(阿霉素,ADM)的吡喃衍生物,其结构是在ADM的氨基糖部分4位的羟基上加入了一个吡喃环,使脂溶性增强,能迅速透过细胞膜进入细胞核,通过抑制DNA聚合酶及拓扑异构酶II(topoisomerase II,Topo II)活性,阻止核酸合成或嵌入DNA的双螺旋链,使细胞终止于G₂期而不能进入M期,从而导致肿瘤细胞死亡。有与ADM相当或更高的抗肿瘤活性,在肿瘤组织中浓度高于ADM,其急性心脏毒副反应仅为ADM的1/7。吡柔比星在每周期40~50mg/m²的给药剂量下连用6个周期后,其累积剂量远远低于1100mg/m²的累积最大耐受剂量,具有较高的安全性。

紫杉醇是20世纪90年代治疗乳腺癌最有效的药物之一,最早是从太平洋红豆杉(Taxus brevifolia)的树皮中分离出来,是一种复杂的二萜化合物,其作用机制是特异地结合到微管上,导致微管聚合成团块和束状并使其稳定,这些作用能抑制微管网的正常重组,干扰有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用。紫杉类应用于晚期乳腺癌的一线治疗时有效率高达50%~60%,超过CMF或CAF联合化疗。

因此,理论上在吡柔比星化疗的基础上加用紫杉类药物能进一步提高疗效。本研究即针对吡柔比星联合紫杉类药物新辅助化疗治疗LABC的近期临

床疗效和毒副反应进行观察,并与表柔比星联合紫杉类药物对照。为减少化疗联合用药对心肌的毒性,并考虑到患者后续将要接受手术治疗,出于安全方面的考虑,我们将紫杉醇的剂量下调了约20%。结果本组40例LABC采用蒽环类联合紫杉醇新辅助化疗,其临床缓解率(cCR+cPR)为95%;经化疗降期后的手术切除率达100%,其中pCR 7.5%。另一方面两组均未见IV级毒副反应,III级毒副反应仅出现在胃肠道反应及脱发情况上,心脏毒性和造血系统毒性仅I~II度。总体上紫杉醇联合蒽环类药物化疗毒副反应可接受,其胃肠道反应严重者经治疗均能缓解,脱发虽不可避免但停止化疗后均可逆,尤其在左室射血分数、肌钙蛋白两个直接反映心脏功能的参数上,两组新辅助化疗后均未出现明显异常。PT和PE两组差异主要存在于III度胃肠道反应,PE组III度胃肠道反应发生率明显高于PT组($P < 0.05$)。恶心或呕吐等不适持续时间稍长。

总之,紫杉醇联合吡柔比星或表柔比星,对于LABC是一种安全有效的新辅助化疗方案,患者化疗后能够顺利地接受后续手术治疗。PT方案的胃肠道反应明显轻于PE方案。鉴于本组病例数较少,随访时间尚未满5年,远期疗效仍有待进一步观察。

[参考文献]

- [1] 沈镇宙,柳光宇,苏逢锡,何萍青,杨名添,施俊义,等.多西紫杉醇加表柔比星治疗局部晚期乳腺癌的多中心II期临床研究[J].中华肿瘤杂志,2005,27:126-128.
- [2] Bonadonna G,Veronesi U,Brambilla C,Ferrari L,Luini A,Grco M,et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more [J]. J Natl Cancer Inst, 1990,82:1539-1545.
- [3] Cance W G, Carey L A, Calvo B F, Sartor C, Sawyer L, Moore D T, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival [J]. Ann Surg 2002, 236: 295-302.
- [4] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. J Natl Cancer Inst Monogr 2001(30):96-102.
- [5] Bear H D, Anderson S, Smith R E, Geyer C E Jr, Mamounas E P, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol 2006, 24: 2019-2027.
- [6] Gonzalez-Angulo A M, Walters R, Broglio K, Frye D K, Strom E A, Theriault R L, et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer [J]. Clin Breast Cancer 2008, 8: 516-521.
- [7] Chuthapisith S, Bean B E, Cowley G, Eremin J M, Samphao S, Layfield R, et al. Annexins in human breast cancer: possible predictors of pathological response to neoadjuvant chemotherapy [J]. Eur J Cancer 2009, 45: 1274-1281.
- [8] Vlastos G, Mirza N Q, Lenert J T, Hunt K K, Ames F C, Feig B W, et al. The feasibility of minimally invasive surgery for stage II A, II B and III A breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy [J]. Cancer 2000, 88: 1417-1424.
- [9] Newman L A, Buzdar A U, Singletary S E, Kuerer H M, Buchholz T, Ames F C, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility [J]. Ann Surg Oncol 2002, 9: 228-234.
- [10] Baslam M M, Al Malik O A, Al-Sobhi S S, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, et al. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. Am J Surg 2002, 184: 299-301.

[本文编辑] 孙岩