

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.23.011

三叶青散结抗癌方对三阴性乳腺癌新辅助化疗患者病理完全缓解率的影响

吕晓皓¹, 王 蓓^{*}, 陈建彬², 叶 荆²

(1. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江省杭州市邮电路 54 号, 310006; 2. 浙江中医药大学第一临床医学院)

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LY12H29004)

摘要 **目的** 观察三叶青散结抗癌方对三阴性乳腺癌 (TNBC) 新辅助化疗后病理完全缓解率影响及相关因素。**方法** 107 例 TNBC 患者随机分为治疗组 (55 例) 和对照组 (52 例), 对照组予 FEC (5-氟尿嘧啶 500 mg/m² + 表阿霉素 90 mg/m² + 环磷酰胺 600 mg/m²) 或 TEC (多西他赛 75 mg/m² + 表阿霉素 60 mg/m² + 环磷酰胺 500 mg/m²) 方案化疗, 每 21 天 1 次; 治疗组于每次化疗后第 3 天开始服用三叶青散结抗癌方, 每日 1 剂, 连服 2 周。于治疗前, 第 2、4 周期化疗后行乳房彩超、核磁共振增强扫描; 并于第 4 周期化疗后 2 周行手术, 单因素分析治疗组病理完全缓解率与临床病理学指标、分子病理学指标的相关性。**结果** FEC 方案新辅助化疗 4 周期后, 治疗组病理完全缓解率为 30.43%, 对照组为 4.76%, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。TEC 方案新辅助化疗 4 周期后, 治疗组病理完全缓解率为 31.25%, 对照组为 9.68%, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。单因素分析结果提示, 治疗组 CK5/6、BRCA1 与病理完全缓解率呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 三叶青散结抗癌方能有效提高 TNBC 新辅助化疗病理完全缓解率, 对 CK5/6 阳性、BRCA1 突变者疗效更佳。

关键词 三叶青散结抗癌方; 三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; BRCA1 突变; CK5/6

三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是基于免疫组织化学染色雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人类表皮生长因子受体 2 (Her-2) 这 3 种乳腺肿瘤标记物表达均为阴性的乳腺癌, 在所有乳腺癌类型中占 15% ~ 20%^[1]。因其缺乏激素受体、Her-2 无扩增, 无法从较成熟的内分泌和靶向治疗中获益。有研究表明, TNBC 患者中对初始化疗敏感、客观有效率高、新辅助化疗后病理完全缓解的患者远期生存明显好于非病理完全缓解者, 并类似于 ER 阳性的乳腺癌^[2-4]。2012 年发布的一项新辅助化疗荟萃分析 (CTNeoBC) 也提示对侵袭性较强的乳腺癌亚型 (如 TNBC, Her-2 阳性), 化疗后取得病理完全缓解者, 其无事件生存率明显优于非病理完全缓解者^[5], 病理完全缓解对 TNBC 的预后具有预测作用。因此, 如何提高 TNBC 对化疗药物的敏感性, 取得较高的病理完全缓解率是当前临床的研究热

点。本研究观察了三叶青散结抗癌方对 TNBC 新辅助化疗疗效的影响, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华人民共和国卫生部医政司编《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[6]。中医诊断标准参考《现代中医肿瘤学》^[7]。

1.2 纳入标准

①符合中西医诊断标准; ②年龄 18 ~ 70 岁的女性; ③乳腺原发病灶经空芯针或麦默通真空辅助活检系统穿刺活检; ④组织病理学免疫组织化学染色检测肿瘤细胞 ER、PR、Her-2 均为阴性; ⑤肿大的腋窝淋巴结经细针穿刺明确是否转移; ⑥签署知情同意书。

1.3 排除标准

①合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病或血液、内分泌系统疾病者; ②哺乳期、妊娠期妇女; ③过敏体质或对多种药物过敏者; ④智力障碍或患有精神疾病者。

* 通讯作者: jhwbei@126.com, 13606701166

1.4 一般资料

选择 2010 年 1 月至 2013 年 6 月在浙江省中医院乳腺病中心住院的 TNBC 患者 107 例, 采用随机数字表法分为治疗组 55 例与对照组 52 例。治疗组年龄 30 ~ 65 岁, 平均 (46.29 ± 7.52) 岁, < 40 岁者 17 例, ≥ 40 岁者 38 例; 病程 5 ~ 18 个月, 平均 (9.54 ± 4.67) 个月; 绝经前 31 例, 绝经后 24 例; 肿块 T1 期 5 例、T2 期 37 例、T3 期 13 例; 临床 II 期 37 例、III 期 16 例、IV 期 2 例; 浸润性导管癌 45 例、浸润性小叶癌 3 例、髓样癌 4 例、黏液腺癌 2 例、其他 1 例; 同侧腋窝淋巴结转移 20 例。对照组年龄 32 ~ 63 岁, 平均 (45.81 ± 9.03) 岁, < 40 岁者 13 例, ≥ 40 岁者 39 例; 病程 6 ~ 17 个月, 平均 (10.37 ± 5.91) 个月; 绝经前 30 例, 绝经后 22 例; 肿块 T1 期 5 例、T2 期 35 例、T3 期 12 例; 临床 II 期 38 例、III 期 12 例、IV 期 2 例; 浸润性导管癌 42 例、浸润性小叶癌 3 例、髓样癌 3 例、黏液腺癌 2 例、其他 2 例; 同侧腋窝淋巴结转移 19 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

两组患者分子病理学特征: 运用 EnVision 两步法检测 ER、PR、Her-2、细胞增殖标记物 MIB1 (Ki-67)、肿瘤抑制因子 (P53)、细胞角蛋白 5/6 (CK5/6)、表皮生长因子受体 (EGFR)、人类乳腺癌易感基因 (BRCA1) 蛋白表达, 两组患者分子病理学特征比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组 TNBC 患者分子病理学特征比较 例 (%)]

项目	治疗组 (55 例)	对照组 (52 例)
ER (-)	55 (100)	52 (100)
PR (-)	55 (100)	52 (100)
Her-2 表达	(-) 23 (41.82)	19 (36.54)
	(+) 22 (40.00)	21 (40.39)
	(+ +) 10 (18.18)	12 (23.08)
Ki-67	< 14% 21 (38.18)	24 (46.15)
	≥ 14% 34 (61.82)	28 (53.85)
P53 (+)	29 (52.73)	26 (50.00)
CK5/6 (+)	32 (58.18)	30 (57.69)
EGFR (+)	14 (25.46)	15 (28.85)
BRCA1 突变	8 (14.55)	10 (19.23)

免疫组化结果判定采用半定量分级法^[8], 以阳性细胞数 ≤ 10% 为阴性 (-), 11% ~ 25% 为弱阳性 (+), 26% ~ 50% 为阳性 (+ +), > 50% 为强阳性 (+ + +)。Her-2 状态根据检测指南^[9]进行评价, 0 ~ 1 + 为阴性, + + + 为阳性, + + 进行

Fish 检测, 基因扩增则定义为阳性, 未见扩增则定义为阴性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均给予新辅助化疗, 每 21 天 1 次。腋窝淋巴结有转移和 (或) 肿块大小 ≥ 5cm 者给予 TEC 方案化疗。剂量标准: 多西他赛 (赛诺菲—安万特公司, 国药准字 J20090104, 20 mg/瓶) 75 mg/m² + 表阿霉素 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20000496, 10 mg/瓶) 60 mg/m² + 环磷酰胺 (山西普德药业有限公司, 国药准字 H14023686, 0.2 g/瓶) 500 mg/m²; 其余患者给予 FEC 方案化疗, 剂量标准: 5-氟尿嘧啶 (上海旭东海普药业有限公司, 国药准字 H31020593, 0.25 g/支) 500 mg/m² + 表阿霉素 90 mg/m² + 环磷酰胺 600 mg/m²。共治疗 4 个周期。

对照组 21 例采用 FEC 方案, 31 例采用 TEC 方案。治疗组 23 例采用 FEC 方案, 32 例采用 TEC 方案, 同时加服三叶青散结抗癌方, 处方: 三叶青 20 g, 莪术 12 g, 党参 15 g, 白术 9 g, 仙茅 12 g, 淫羊藿 12 g。每次化疗后第 3 天开始服用, 每日 1 剂, 连服 2 周。

2.2 观察指标与方法

①两组患者在治疗前, 第 2、4 周期化疗后 14 天均行双乳双腋下彩超、双乳双腋下核磁共振增强扫描; ②每次化疗前后均进行血、尿、便常规, 肝肾功能、心电图检查; ③在第 4 周期化疗结束后 14 ~ 20 天内行乳腺癌改良根治术或保乳术, 明确肿瘤病理分级、免疫组化、双腋窝淋巴结情况, 并判定疗效。

2.3 疗效判定标准

依据世界卫生组织 (WHO) 抗肿瘤药物客观疗效评价标准判定疗效^[10]: 临床检查肿瘤完全消失为临床完全缓解; 肿瘤体积缩小 ≥ 50% 为临床部分缓解; 肿瘤体积缩小 < 50% 或增大 ≤ 25% 为疾病稳定; 肿瘤体积增大 > 25% 或出现新病灶为疾病进展。手术标本中无肿瘤病灶残留为病理完全缓解。总缓解率 = 临床完全缓解率 + 临床部分缓解率。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验。对治疗组临床病理学指标及分子病理学指标与病理完全缓解率的相关性进行单因素分析。

表 2 两组 TNBC 患者新辅助化疗后疗效比较 例 (%)

方案	组别	例数	临床完全缓解	临床部分缓解	稳定	进展	总缓解	病理完全缓解
FEC	治疗组	23	8 (34.78)	13 (56.52)	2 (8.70)	0 (0.00)	21 (91.30)	7 (30.43)
	对照组	21	3 (14.29)	13 (61.90)	4 (19.05)	1 (4.76)	16 (76.19)	1 (4.76)
TEC	治疗组	32	12 (37.50)	18 (56.25)	2 (6.25)	0 (0.00)	30 (93.75)	10 (31.25)
	对照组	31	5 (16.13)	20 (64.52)	6 (19.35)	0 (0.00)	25 (80.65)	3 (9.68)

3 结果

3.1 两组患者新辅助化疗后疗效比较

表 2 示, FEC 方案新辅助化疗 4 个周期后, 治疗组临床完全缓解率为 34.78%, 总缓解率为 91.30%, 病理完全缓解率为 30.43%; 对照组临床完全缓解率为 14.29%, 总缓解率为 76.19%, 病理完全缓解率为 4.76%; 治疗组病理完全缓解率明显优于对照组 ($P=0.027$)。TEC 方案新辅助化疗 4 个周期后, 治疗组临床完全缓解率为 37.50%, 总缓解率为 93.75%, 病理完全缓解率为 31.25%; 对照组临床完全缓解率为 16.13%, 总缓解率为 80.65%, 病理完全缓解率为 9.68%; 治疗组病理完全缓解率明显优于对照组 ($P=0.034$)。

3.2 治疗组临床病理指标单因素分析结果

表 3 示, 治疗组年龄、月经状态、肿瘤大小、临床分期、病理学类型及腋窝淋巴结转移情况与病理完全缓解均无显著相关性 ($P>0.05$)。

表 3 治疗组病理完全缓解率与临床病理学指标相关性

因素	病理完全缓解 (单因素分析)		
	优势比 (OR)	95% 可信区间 (95% CI)	P 值
年龄	1.006	0.959 ~ 1.056	0.798
月经状态	1.156	0.363 ~ 3.683	0.806
肿瘤大小	0.864	0.307 ~ 2.431	0.781
临床分期	0.800	0.290 ~ 2.205	0.666
病理学类型	1.611	0.672 ~ 3.857	0.285
淋巴结转移	1.346	0.415 ~ 4.362	0.620

3.3 治疗组分子病理学指标单因素分析结果

表 4 示, 单因素分析结果提示, 治疗组 CK5/6、BRCA1 与病理完全缓解率呈正相关 ($P<0.05$)。

表 4 治疗组病理完全缓解率与分子病理学指标相关性

因素	病理完全缓解 (单因素分析)		
	优势比 (OR)	95% CI	P 值
Ki-67	2.463	0.755 ~ 7.874	0.136
PS3	0.988	0.314 ~ 3.106	0.983
CK5/6	0.193	0.048 ~ 0.782	0.021
EGFR	0.489	0.138 ~ 1.730	0.267
BRCA1	0.206	0.043 ~ 0.993	0.049

4 讨论

Metzger-Filho 等^[1] 研究发现 TNBC 是一组异质性很大的疾病, 可细分为基底样型、BRCA 相关性型、CK 和 EGFR 高表达型、claudin-low 型、其他病理亚型和免疫系统亚型等 6 种分型。TNBC 作为乳腺癌中预后最差的一种特殊类型, 与其复杂的异质性、尚未发现具有针对性作用的治疗药物有关。近年来, TNBC 治疗的研究焦点逐渐集中于分子靶向药物如 EGFR 抗体类、小分子单靶点及多靶点酪氨酸激酶抑制剂类、抗血管内皮生长因子抗体类及多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶类等, 但仍处于探索阶段^[2]。

三叶青是我国独有的珍贵药用物种, 为葡萄科崖爬藤属植物三叶崖爬藤 (*Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Smet), 具有清热解毒、祛风化痰、活血镇痛等功效, 用于治疗高热惊厥、肺炎、哮喘、肝炎、风湿、月经不调、咽痛、瘰疬、痈疔疮疖及恶性肿瘤均具有很好的疗效^[3]。三叶青散结抗癌方是浙江省中医院乳腺病中心自拟中药协定方, 针对 TNBC “正气亏虚、痰毒瘀结”的病机, 重用三叶青为君药, 解癌毒、化陈痰且不致攻伐太过; 与莪术同用共奏破血消积之功; 并用党参、白术健脾益气, 固护后天之本; 仙茅、淫羊藿补肾壮阳、调摄冲任。本研究发现散结抗癌方能使 TNBC 在新辅助化疗中达到更高的病理完全缓解率, 且对 FEC 或 TEC 方案同样有效。病理完全缓解率与年龄、月经状态、肿瘤大小、临床分期、病理学类型及腋窝淋巴结转移情况无相关性。而对分子病理学指标进一步研究发现, 治疗组中 BRCA1 突变及 CK5/6 阳性与病理完全缓解率呈正相关。

Ki-67 是增殖细胞核抗原及核增殖细胞表达的蛋白质, 与乳腺癌肿瘤细胞核分级、淋巴结转移、有丝分裂率等密切相关^[4]。Ki-67 阳性表达率高, 反映肿瘤细胞增殖活性强、恶性程度高、预后差。在多项新辅助化疗的研究中发现, 化疗前肿瘤 Ki-67 高表达者相对于低表达者更有可能在乳腺癌新辅助化疗中受益^[5]。而本研究则未发现治疗组 Ki-

67 阳性高表达与新辅助化疗后病理完全缓解率相关, 这可能与样本量较少有关。现阶段对于提高 TNBC 新辅助化疗病理完全缓解率以及其与临床、分子病理学指标相关性的研究已取得一定的进展, 今后将在临床推广使用并作更深一步的研究。

参考文献

- [1] Griffiths CL, Olin JL. Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options [J]. J Pharm Pract, 2012, 25(3): 319-323.
- [2] Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(7): 1037-1044.
- [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] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 778-785.
- [5] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) [J]. Cancer Res, 2012, 72(24): 2179-2180.

- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 2 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 21-30.
- [7] 杨金坤. 现代中医肿瘤学 [M]. 7 版. 上海: 上海中医药大学出版社, 2004: 385-391.
- [8] Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis [J]. Mod Pathol, 1998, 11(2): 155-168.
- [9] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 118-145.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumour: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228.
- [11] Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1879-1887.
- [12] 邵志敏, 沈镇宙, 徐兵河. 乳腺肿瘤学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2013: 646.
- [13] 陈巧利, 巩江, 曹梦晔, 等. 三叶青药理学研究新进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(1): 72-74.

Effect of *Sanyeqing Sanjie Kang'ai Formula* on Pathological Complete Response Rates in Triple-Negative Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy

LÜ Xiaokai¹, WANG Pei¹, CHEN Jianbin², YE Jing²

(1. First Affiliated Hospital of Zhengjiang University of Chinese Medicine, Zhejiang Province, 310006; 2. Zhengjiang University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe clinical efficacy and related factors of pathological complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC) patients using *Sanyeqing Sanjie Kang'ai Formula* after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** Totally 107 TNBC patients were randomly divided into treatment group of 55 cases and control group of 52 cases. Control group was treated with FEC regimen, i. e. 5-fluorouracil 500 mg/m² + epirubicin 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m², or TEC regimen, i. e. docetaxel 75 mg/m² + epirubicin 60 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m², once every 21 days. Treatment group took *Sanyeqing Sanjie Kang'ai Formula* three days after every round of chemotherapy, 1 dose per day, for 2 weeks. Patients underwent breasts ultrasound and magnetic resonance enhanced scan before treatment and after the 2nd and 4th cycle of chemo. Surgery was done after 2 weeks of the 4th cycle of chemotherapy. Then we make assessment of pCR rates and analyze the correlation of pCR rates with clinical, molecular pathological indicators. **Results** After 4 weeks of FEC regimen neoadjuvant chemotherapy, treatment group's pCR rate was 30.43%, superior to 4.76% of the control group ($P < 0.05$). After 4 weeks of TEC regimen neoadjuvant chemotherapy, treatment group's pCR rate was 31.25%, superior to 9.68% of the control group ($P < 0.05$). Single factor analysis showed that CK5/6 positive and breast cancer 1 correlated positively with pCR in treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Sanyeqing Sanjie Kang'ai Formula* can improve TNBC patients' pCR after neoadjuvant chemotherapy effectively and performs better on patients with CK5/6 positive and breast cancer 1 mutation. **Keywords** triple-negative breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; breast cancer 1 mutation; CK5/6; *Sanyeqing Sanjie Kang'ai Formula*

(收稿日期: 2014-04-25; 修回日期: 2014-07-02)

[编辑: 侯建春]