

FDOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.10.012

乳腺癌中医辨证分型对新辅助化疗疗效及预后的影响

岑东芝, 丛鹏, 全天一, 罗超元, 冯智毅*

(广州医科大学附属第三医院, 广东省广州市多宝路 63 号, 510150)

摘要 目的 探讨乳腺癌中医辨证分型与新辅助化疗敏感性及其预后的关系。方法 选择 161 例初发需行新辅助化疗的女性乳腺癌患者, 其中肝郁痰凝证 120 例, 冲任失调证 38 例, 正虚毒炽证 3 例。所有患者接受 2~6 周期 ET 方案新辅助化疗, 化疗结束 2 周内行手术治疗, 术后常规评估病理疗效并检测肿瘤组织中雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PgR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性表达情况, 对不同证型患者病理疗效及无疾病生存时间 (DFS) 进行比较。结果 肝郁痰凝证患者 ER 阳性率为 64.1%, 高于冲任失调证患者的 44.7% ($P=0.035$), 两个证型患者年龄、临床分期、组织学分级、PgR 和 HER2 状态方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。肝郁痰凝证患者病理完全缓解率为 16.7%, 明显低于冲任失调证患者的 31.6% ($P=0.046$)。肝郁痰凝证患者的 DFS 长于冲任失调证患者 ($P=0.034$), 在 ER 阳性患者中肝郁痰凝证患者的 DFS 也长于冲任失调证患者 ($P<0.05$)。结论 乳腺癌肝郁痰凝证患者的新辅助化疗病理完全缓解率低, 但 DFS 高, 其分子机制可能与 ER 状态相关。

关键词 乳腺癌; 新辅助化疗; 辨证分型; 雌激素受体; 无疾病生存时间

乳腺癌是女性恶性肿瘤中最常见的一种, 中医学认为其主要病因病机是七情太过, 肝郁脾虚失运, 冲任失调, 经络阻塞, 结于乳房而成^[1]。国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[2]中将其主要分为肝郁痰凝、冲任失调和证虚毒炽 3 种证型, 针对不同的中医分型辨证施治才能达到理想的效果。但不同的中医辨证分型对乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的影响尚不清楚。本研究分析了乳腺癌中医辨证分型与新辅助化疗疗效及预后的关系及可能的分子基础, 希望促进中医辨证分型在新辅助化疗中的应用。

1 临床资料

1.1 中医辨证标准

参照国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[2]分为: 1) 肝郁痰凝证: 情志抑郁, 或性情急躁, 胸闷胁胀, 或伴经前期乳房作胀或少腹作胀; 乳房部肿块皮色不变; 苔薄, 脉弦。2) 冲任失调证: 经事紊乱, 经前期乳房胀痛; 或婚后从未生育, 或多次流产史; 舌质淡, 苔薄, 脉弦

细。3) 正虚毒炽证: 肿块扩大, 溃后愈坚, 渗流血水, 不痛或剧痛; 精神萎靡, 面色晦暗或苍白, 饮食少进, 心悸失眠; 舌紫或有瘀斑, 苔黄, 脉弱无力。

1.2 纳入标准

术前活检病理确认为乳腺癌浸润性导管癌; 年龄 30~70 岁; 女性患者; 术前 TNM 分期^[3]为ⅡA、ⅡB 和ⅢA(仅 T3N1M0) 期; 既往未经放疗、化疗、内分泌治疗、中医药治疗等乳腺癌相关治疗。

1.3 排除标准

妊娠或哺乳期妇女; 年老体弱, 或合并有心脑血管、肝、肾和造血系统严重疾病, 预计不能耐受化疗、手术者; 精神病患者; 存在第二肿瘤(非乳腺癌转移)或有肿瘤病史者。

1.4 一般资料

选择 2010 年 10 月至 2014 年 12 月广州医科大学附属第三医院住院的初发乳腺浸润性导管癌的女性患者。其中肝郁痰凝证 120 例, 年龄 31~67 岁, 平均 (48.47 ± 9.06) 岁; 冲任失调证 38 例, 年龄 30~67 岁, 平均 (50.62 ± 10.20) 岁; 正虚毒炽证 3 例, 年龄 38~64 岁, 平均 (54.10 ± 14.10) 岁。肝郁痰凝证患者的年龄与冲任失调证比较差异

基金项目: 广州市中医药中西医结合科研项目(20122A011032)

* 通讯作者: fzy8822@163.com, (020) 81292552

无统计学意义 ($P > 0.05$)，正虚毒炽证组病例数过少，本研究未进行统计学比较。

2 方法

2.1 治疗方法

术前均行 ET 方案^[9] 新辅助化疗：表柔比星（批号 L10051，粉剂，辉瑞制药，10 mg/支）50 mg/m²，静脉滴注第 1 天；多西他赛（批号 10061616，针剂，恒瑞医药，20 mg/支）75 mg/m²，静脉滴注第 1 天。21 天为 1 个周期。每两个疗程用影像学评估疗效，达到临床完全缓解或肿瘤进展^[10] 2 周内行手术治疗，最多不超过 6 个化疗周期。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 组织学分级^[9]、雌激素受体（ER）、孕激素受体（PgR）和人表皮生长因子受体 2（HER2）阳性判定 采用免疫组化染色法，ER 及 PgR 阳性判定为肿瘤细胞核内表达性激素受体标记 $\geq 10\%$ 。HER2 阳性判读参照《乳腺癌 HER2 检测指南》^[9]。

2.2.2 病理缓解情况 参照《乳腺病理学》^[9] 无肿瘤残留为病理完全缓解，否则为未病理完全缓解。

2.2.3 随访 从术后第 1 天开始计算，通过门诊或电话进行随访，至 2015 年 6 月 1 日截止。无疾病生存时间（DFS）指从术后第 1 天开始至第 1 次复发或转移时间或末次随访时间。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件。患者年龄比较采用单因素方差分析，计数资料比较采用卡方检验，组间 DFS 比较采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验， $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

3 结果

3.1 乳腺癌患者临床特征在两证型分布情况比较

肝郁痰凝证患者有 10 例组织学分级不明，3 例 ER 状态不明，4 例 PgR 状态不明，冲任失调证患者有 2 例组织学分级不明，均未纳入统计分析。表 1 示，肝郁痰凝证与冲任失调证患者在临床分期、组织学分级、PgR 状态、HER2 状态方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。肝郁痰凝证患者 ER 阳性率为 64.1%，高于冲任失调证患者的 44.7%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两证型患者病理缓解率比较

肝郁痰凝证组患者的病理完全缓解率为 16.7% (20/120)，冲任失调证患者的病理完全缓解率为 31.6% (12/38)，两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.974$, $P = 0.046$)，表明肝郁痰凝证

患者新辅助化疗病理缓解率低。

表 1 乳腺癌患者临床特征在两证型分布情况比较 [例(%)]

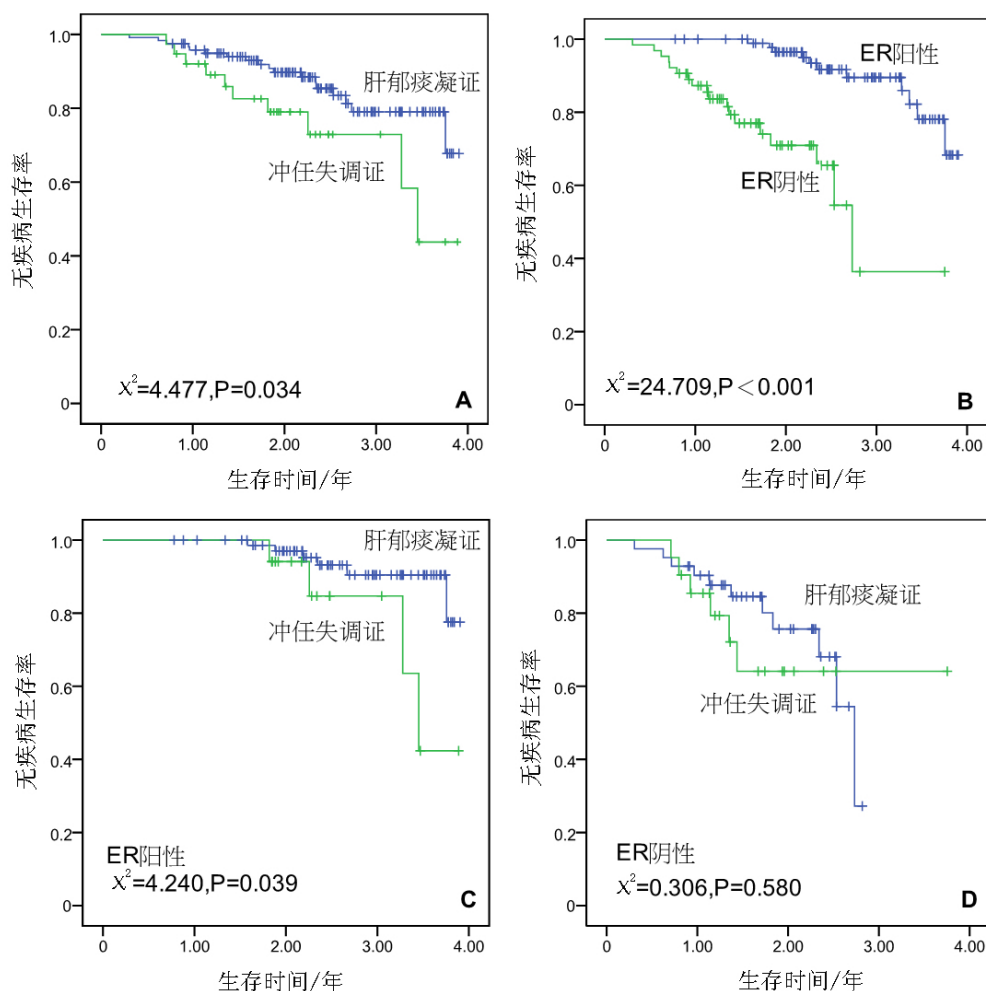
临床特征	肝郁痰凝证 (120 例)	冲任失调证 (38 例)	χ^2 值	P 值
临床分期				
Ⅱ A	33 (27. 5)	14 (36. 8)	1. 677	0. 432
Ⅱ B	51 (42. 5)	16 (42. 1)		
Ⅲ A	36 (30. 0)	8 (21. 1)		
组织学分级				
Grade1	11 (10. 0)	0	3. 905	0. 155
Grade2	45 (40. 9)	16 (44. 4)		
Grade3	54 (49. 1)	20 (55. 6)		
ER				
阳性	75 (64. 1)	17 (44. 7)	4. 459	0. 035
阴性	42 (35. 9)	21 (55. 3)		
PgR				
阳性	62 (53. 4)	15 (39. 5)	2. 236	0. 135
阴性	54 (46. 6)	23 (60. 5)		
HER2				
阳性	6 (5. 0)	1 (2. 6)	0. 382	0. 686
阴性	114 (95. 0)	37 (97. 4)		

注：肝郁痰凝证患者有 10 例组织学分级不明，3 例 ER 状态不明，4 例病理完全缓解状态不明，冲任失调证患者有 2 例组织学分级不明，未纳入统计分析

3.3 两证型患者随访情况

158 例患者中位随访时间为 2.19 年 (0.30 ~ 3.90 年)，肝郁痰凝证组患者中有 18 例疾病进展，其中局部复发 5 例次，骨转移 9 例次，肝转移 1 例次，肺转移 8 例次；冲任失调证组中有 10 例疾病进展，其中局部复发 4 例次，骨转移 7 例次，脑转移 3 例次。

图 1 示，应用 Kaplan-Meier 生存分析发现，肝郁痰凝证患者 DFS 为 (3.464 ± 0.094) 年，1、2、3 年生存率分别为 (95.8 ± 1.9)%、(89.7 ± 3.0)%、(79.0 ± 4.9)%；冲任失调证患者 DFS 为 (3.073 ± 0.206) 年，1、2、3 年生存率分别为 (92.0 ± 4.4)%、(79.0 ± 7.2)%、(72.9 ± 8.8)%；肝郁痰凝证患者 DFS 显著长于冲任失调证患者 ($\chi^2 = 4.477$, $P < 0.05$)。ER 阳性患者 DFS 为 (3.660 ± 0.072) 年，1、2、3 年生存率分别为 100%、(96.4 ± 2.0)%、(89.2 ± 4.0)%；ER 阴性患者 DFS 为 (2.630 ± 0.227) 年，1、2、3 年生存率分别为 (88.7 ± 4.0)%、(72.1 ± 6.7)%、(37.0 ± 17.1)%；ER 阳性患者 DFS 显著长于 ER 阴性患者 ($\chi^2 = 24.709$, $P < 0.01$)。ER 阳性患者中，肝郁痰凝证患者 DFS 为 (3.724 ± 0.070) 年，1、2、3 年生存率分别为 100%、(97.0 ± 2.1)%、(90.5 ± 4.2)%；冲任失调证患者 DFS 为 (3.391 ± 0.192) 年，1、2、3 年生存率



注: A, 不同证型乳腺癌患者; B, 不同 ER 状态乳腺癌患者; C, ER 阳性不同中医证型乳腺癌患者; D, ER 阴性不同证型乳腺癌患者

图 1 不同类型乳腺癌患者生存曲线图

分别为 100%、(94.1 ± 5.7)%、(84.7 ± 10.3)%; 肝郁痰凝证患者 DFS 显著长于冲任失调证患者 ($\chi^2 = 4.240$, $P < 0.05$)。ER 阴性患者中, 肝郁痰凝证患者 DFS 为 (2.328 ± 0.122) 年, 1、2、3 年生存率分别为 (90.3 ± 4.6)%、(75.7 ± 7.9)%、(27.2 ± 20.6)%; 冲任失调证患者 DFS 为 (2.807 ± 0.319) 年, 1、2、3 年生存率分别为 (85.4 ± 7.8)%、(64.1 ± 12.3)%、(64.1 ± 12.3)%。两证型患者 DFS 比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.306$, $P > 0.05$)。

4 讨论

新辅助化疗的目的在于缩小肿瘤、降低临床分期, 准确预测新辅助化疗疗效有助于优化接受新辅助化疗的患者, 提高乳腺癌临床治疗效果^[9]。中医研究认为, 肝郁痰凝型属于实证, 治疗上应以祛邪为先, 邪去方能正安^[8]。本研究发现中医辨证分型

与新辅助化疗的疗效及预后密切相关, 肝郁痰凝证患者的新辅助化疗病理完全缓解率低, 但 DFS 高。

魏开建^[8]研究发现, TNM II 期患者以肝郁痰凝、冲任失调为主, 而 TNM III 期患者以冲任失调、正虚毒炽为多。本研究中肝郁痰凝证患者例数明显高于冲任失调证和正虚毒炽证, 与纳入的病例分期较早有关。本研究中肝郁痰凝证患者的新辅助化疗病理完全缓解率低于冲任失调证, 但 DFS 却高于冲任失调证, 我们推想是否与肝郁痰凝证患者的 ER 表达相关, 经免疫组化检测, 肝郁痰凝证患者的 ER 阳性率明显高于冲任失调证, 这与周莉等^[10]的研究结果是一致的。对生存期的进一步分析显示, 在 ER 阳性的患者中, 肝郁痰凝证患者的 DFS 仍显著高于冲任失调证, 提示单纯 ER 表达只能部分解释证型之间的差别, 还需要更多的研究来明确中医辨证分型的基础, 如肿瘤增殖因子^[11]、抑癌基因 P53^[12]、肿瘤血流动力学^[13]及微血管形

成^[4-15]等。

总之,本研究发现了乳腺癌中医辨证分型与与新辅助化疗疗效及预后的关系,为个体化的新辅助化疗疗效提供新的预测手段。但由于中医辨证分型繁杂,多证相兼,而且本研究样本量相对较少,结果可能存在一些不可避免的偏倚。

参考文献

- [1] 姜家康,刘洪星,李珊,等. 乳腺癌中医分型研究进展[J]. 新中医,2014,46(8):197-199.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:131.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 乳腺癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国实用外科杂志,2011,31(10):902-907.
- [4] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准[J]. 循证医学,2004,4(2):85-111.
- [5] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南[J]. 中华病理学杂志,2006,35(10):631-633.
- [6] 龚西毓,丁华野. 乳腺病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:275-280.

- [7] REDDEN MH, FUHRMAN GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer[J]. Surg Clin North Am, 2013,93(2):493-499.
- [8] 黄建生,黄宏. 乳腺癌中医病因病机浅析[J]. 中医杂志,2011,52(24):2154-2156.
- [9] 魏开建. 乳腺癌中医证型与 TNM 分期的相关分析[J]. 湖南中医药导报,2002,8(10):619-620.
- [10] 周莉,高红芳,张红卫,等. 乳腺癌中医辨证分型与分子分型关系的临床研究[J]. 江苏中医药,2015,47(1):32-34.
- [11] 宋爱莉,殷玉琨. 乳腺癌术前中医辨证与肿瘤增殖因子相关性研究[J]. 中华中医药学刊,2008,26(5):907-909.
- [12] 李龙妹. P53 与乳腺癌临床病理学指标及中医辨证分型的相关性研究[J]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [13] 杨乐平,沈建红,沈婧,等. 乳腺癌中医分型与血流动力学特征的关系[J]. 广州中医药大学学报,2009,26(4):402-405.
- [14] 孙鹏涛,沈建红,沈婧,等. 乳腺癌中医证候与肿瘤微血管生成特点的关系[J]. 新中医,2010,42(2):56-58.
- [15] 王奇,李涛,姜建伟,等. 乳腺癌微血管生成与中医证型的相关性[J]. 中医杂志,2014,55(15):1314-1316.

Influence of Chinese Medicine Syndrome Differentiation on Curative Effect of Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis in Breast Cancer

CEN Dongzhi, CONG Peng, QUAN Tianyi, LUO Chaoyuan, FENG Zhiyi

(The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150)

ABSTRACT Objective To study the relation between Chinese Medical types of syndrome differentiation in Breast Cancer and sensibility of neoadjuvant chemotherapy and prognosis. **Methods** A total of 161 women with incipient breast cancer who required neoadjuvant chemotherapy were chosen for the study, including 120 cases with liver depression to phlegm stagnation syndrome, 38 cases with imbalance of Chong and Ren Channels syndrome, and 3 cases with weakened body resistance and serious toxin. All patients received ET scheme of neoadjuvant chemotherapy for 2~6 cycle. Within two weeks after chemotherapy, the patients received surgery. After surgery the pathological curative effect was routinely assessed and positive expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in tumor tissue were detected. The pathological curative effect and duration of disease free survival (DFS) in patients with different syndrome types were compared. **Results** Rate of positive ER in the patients with liver depression to phlegm stagnation syndrome was 64.1%, higher than 44.7% in the patients with imbalance of Chong and Ren Channels syndrome ($P=0.035$). There was no statistically significant difference between patients with the two respectively syndrome types in age, clinical stage, histological grade and condition of PgR and HER2 ($P>0.05$). Pathologic complete catabatic rate in the patients with liver depression to phlegm stagnation syndrome was 16.7%, significantly less than 31.6% in the patients with imbalance of Chong and Ren Channels syndrome ($P=0.046$). DFS of the patients with liver depression to phlegm stagnation syndrome was longer than that of the patients with imbalance of Chong and Ren Channels syndrome ($P=0.034$), the same in the patients with positive ER ($P<0.05$). **Conclusion** Pathologic complete catabatic rate about neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer and liver depression to phlegm stagnation syndrome was low, but the DFS was high. Its molecular mechanism may be associated with ER condition.

Keywords breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; types of syndrome differentiation; estrogen receptor; duration of disease free survival

(收稿日期: 2015-08-03; 修回日期: 2015-09-17)

编辑: 叶晨