

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.14.010

基于单组目标值法探讨乳腺癌术后方加减对三阴性乳腺癌患者三年无病生存率的影响

张帅, 陈娟, 秦悦农, 刘胜*

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032)

摘要 目的 探求乳腺癌术后方加减治疗三阴性乳腺癌术后的临床疗效。方法 本研究为单组回顾加前瞻的双向观察性研究, 采用单组临床试验目标值法, 设置目标值为 86.4%, 收集 I—III 期三阴性乳腺癌患者 70 例, 用乳腺癌术后方加减治疗, 每日 1 剂, 水煎 400 ml, 早晚分服, 至少服用 6 个月。随访至其术后 3 年, 观察其三年无病生存率, 并与目标值进行比较。结果 70 例三阴性乳腺癌患者均为女性, 年龄 31~81 岁, 平均 (56.73 ± 11.68) 岁, 浸润性导管癌 63 例, 其他类型 7 例; I 期 21 例, II 期 39 例, III 期 10 例。中位随访时间为 40 个月, 平均随访时间为 47.13 个月, 其三年无病生存率为 94.3%, 与目标值组 86.4% 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 1.92, P = 0.027$)。结论 乳腺癌术后方加减可以提高三阴性乳腺癌的三年无病生存率。

关键词 三阴性乳腺癌; 乳腺癌术后方; 单组目标值法; 三年无病生存率

乳腺癌是目前女性发病率第一的恶性肿瘤, 根据激素受体和人表皮生长因子 2 受体表达情况, 可分为导管 A 型、导管 B 型、人表皮生长因子 2 (HER-2) 过表达型和基底样型 (三阴性乳腺癌)^[1], 前三种类型的乳腺癌在手术和放疗、化疗治疗后可行内分泌或者靶向治疗, 而三阴性乳腺癌由于缺乏受体表达, 无法从内分泌治疗和靶向治疗中获益, 因此, 其无进展生存期比其他三种类型的乳腺癌短^[2-4]。我国三阴性乳腺癌患者常选择中医药联合治疗^[5], 这为中医药治疗早期三阴性乳腺癌带来了机遇和挑战。乳腺癌术后方是我们临床常用的治疗三阴性乳腺癌的协定方, 本研究为单臂的回顾加前瞻的双向观察性研究, 采用单组临床试验目标值法探求乳腺癌术后方对三阴性乳腺癌术后三年无病生存率、复发转移的影响。

1 临床资料与方法

1.1 诊断标准

参照《乳腺癌诊治指南与规范 (2015 版)》^[6] 有关标准, 病理学明确诊断为乳腺上皮来源的恶性肿瘤, 免疫组化结果: 雌激素受体 (ER) (-) 或

(+) < 1% 且孕激素受体 (PR) (-) 或 < 1% 且 HER-2 (-) 或 (+) 或荧光原位杂交技术无扩增者。

1.2 纳入标准

1) 符合三阴性乳腺癌诊断标准并经手术治疗后; 2) 无复发转移的 I—III 期^[7] 患者; 3) 无严重的器质性或功能性疾患; 4) 愿意接受治疗和各项检查, 签署知情同意书; 5) 持续服用本研究中药 6 个月以上者。

1.3 排除标准

1) 合并心脑血管、肝、肾、造血系统严重原发性疾病及精神病患者; 2) 哺乳期、妊娠期或准备妊娠的妇女; 3) 过敏体质及对多种药物过敏者; 4) 正在参加其他药物临床试验者。

1.4 试验设计及样本量计算

本研究为单组的回顾加前瞻双向观察性研究, 通过提前设定目标值的单组试验目标值法^[8] 来评估中医药作为辅助治疗对于提高三阴性乳腺癌术后患者三年无病生存率的有效性。将接受过西医标准治疗后服用中药的三阴性乳腺癌患者作为一个观察组, 定期进行随访, 直至发生复发或者远处转移或者无病生存到术后 36 个月。文献^[9] 显示, 中国接受“表阿霉素 + 环磷酰胺序贯紫杉类”化疗方案的早期三阴性乳腺癌患者的三年无病生存率为 86.4%, 本研究拟提高 10%。根据成琪等^[10] 研制

基金项目: 国家自然科学基金 (81774308); 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (201507001-40); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-LCPT-2-4002)

* 通讯作者: lshtcm@163.com, (021) 64385700

的单组临床试验目标值法样本含量表, 本研究选定的目标值为 $P_0 = 86.4\%$, 预期结局事件发生率为 $P_1 = 96\%$, 则治疗组样本量 = 70。

1.5 治疗方法

治疗组在常规手术切除、病理确诊后, 行以蒺藜和紫衫类为主的规范化疗^[8], 和/或术后放疗。同时以乳癌术后方 (处方: 党参 12 g, 白术 12 g, 茯苓 12 g, 淫羊藿 15 g, 石见穿 30 g, 莪术 30 g, 龙葵 30 g, 半枝莲 30 g, 夏枯草 9 g) 为治疗基础方, 随症加减, 如潮热汗出加百合 15 g、知母 12 g; 夜寐不安加夜交藤 30 g、合欢皮 15 g、煅磁石 30 g; 纳差加炒谷芽 9 g、炒麦芽 9 g、六神曲 9 g; 舌无津液苔少加麦冬 15 g、五味子 9 g 等。每日 1 剂, 水煎 400 ml, 早晚分服, 至少服用 6 个月。

1.6 观察指标和方法

1.6.1 三年无病生存率 参照《乳腺癌诊治指南与规范 (2015 版)》^[8] 标准为从手术治疗到肿瘤发生进展或复发或转移或死亡的时间。由此计算三年无病生存率 = 无复发转移的例数/纳入总例数。

1.6.2 安全性观察 观察治疗组在治疗期间是否发生肝、肾功能损伤及其他不良反应。

1.7 统计学方法

本研究采用 STATA 12.0 进行数据分析。计量资料采用例数 (n)、均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)、中位数 (M) 进行统计描述; 计数资料采用频数、相对数、率进行统计描述; 假设检验用卡方检验或精确概率法, 可信区间用 Clopper-Pearson 可信区间算法。统计分析均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入 2013 年 1 月至 2016 年 10 月在上海中医药大学附属龙华医院中医外科专家门诊和特需门诊及上海中医药大学附属龙华医院浦东分院特需门诊就诊的三阴性乳腺癌患者 70 例, 均为女性; 年龄 31 ~ 81 岁, 平均 (56.73 ± 11.68) 岁; 病理类型^[8] 为浸润性导管癌 63 例, 其他类型 7 例。根据乳腺癌 TNM 分期^[8], 70 例患者中 I 期 21 例, II 期 39 例, III 期 10 例。本研究已通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审查 (批件号: 2016LCSY040)。

2.2 三年无病生存率比较

将纳入的 70 例三阴性乳腺癌患者全部随访到

2017 年 3 月, 中位随访时间为 40 个月, 平均随访时间为 47.13 个月。

表 1 示, 70 例患者发生肺转移 1 例, 肝、肺同时转移 1 例, 锁骨上淋巴转移 2 例, 详见表 1。治疗组三年无病生存患者 66 例, 三年无病生存率为 94.3%, 目标值三年无病生存率为 86.4%, 经统计分析得 $\chi^2 = 1.92$, $P = 0.027$ ($P < 0.05$, 95% CI: 88.8 ~ 99.7), 差异有统计学意义。

表 1 70 例患者中 4 例发生转移患者的转移部位及其转移时间

转移部位	手术日期	确诊转移日期	无病生存时间 (月)
肺	2014 年 2 月	2016 年 12 月	34
锁骨上淋巴	2012 年 12 月	2014 年 12 月	24
锁骨上淋巴	2014 年 3 月	2015 年 5 月	14
肺、肝	2014 年 5 月	2016 年 10 月	29

2.3 安全性观察

治疗组在治疗期间未观察到肝、肾功能损伤及其他不良反应发生。

3 讨论

目前尚未发现治疗三阴性乳腺癌的有效靶点, 没有提供足够多的证据证明免疫疗法对三阴性乳腺癌的有效性, 而国际上的临床试验多聚焦在三阴性乳腺癌的新辅助治疗和晚期三阴性乳腺癌的治疗上^[11], 针对早期三阴性乳腺癌的试验较少, 故而现在尚缺乏除化疗以外的有效的药物治疗手段。

现代研究显示, 乳癌术后方组成药物均有抗癌的作用, 其中含有党参、白术、茯苓的水煎剂可以抑制多种癌细胞生长^[12-14], 淫羊藿有温肾壮阳的功效, 其主要成分为淫羊藿苷在体外实验中可以抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的生长, 这可能与它可以下调 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、蛋白激酶 B (Akt) 抗凋亡蛋白, 上调 Bax、聚 ADP 核糖聚合酶等凋亡蛋白有关^[15]。莪术的挥发物莪术油是莪术的主要成分, 可以通过降低乳腺组织中血管内皮生长因子 (VEGF) mRNA 的表达来抑制乳腺癌前病变^[16], 通过调节 Bcl-2 蛋白和 Bax 蛋白表达诱导三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的凋亡^[17], 尚可抑制二羟甲基丁酸 (DMBA) 诱导的大鼠乳腺癌芽体、实团等的形成^[18]。石见穿的主要活性成分是多糖、萜类等, 其含药血清可以诱导 SPC-A4 肺腺癌细胞的晚期凋亡^[19], 其水提物可以下调胃癌细胞 MGC-803 白细胞介素 8 (IL-8) 蛋白的表达以抑制其迁移^[20], 通过下调 VEGF 的表达抑制肝癌动物模型

的肿瘤血管生成^[21]。龙葵的主要抗肿瘤成分为甾体类,其可以通过诱导细胞凋亡和自噬,使胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 及半胱氨酸蛋白酶-8 (Caspase-8),上调微管蛋白和微管关联蛋白 2 (MAP-2) 的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖^[22-23]。半枝莲的主要抗癌成分为黄酮类,其可以通过下调甲状旁腺相关蛋白的表达,抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移^[24],其含有的野黄芩苷可以抑制 MCF-7 细胞增殖侵袭能力^[25]。

课题组既往研究认为,三阴性乳腺癌的主要病机是脾肾亏虚,风痰瘀毒^[26]。机体在各种致病因子的作用下,脾肾受损,气虚阴亏,致使痰瘀内生,久而生毒,因虚致实,内风渐起,终成“风痰瘀毒”之态,本虚标实,脾肾亏虚是本,风痰瘀毒是标。据此,三阴性乳腺癌应治以补肾健脾、化痰解毒、清热熄风。痰之源是湿,湿之源是脾肾两虚,因此以党参、白术、茯苓来益气健脾,党参能健脾胃、补中气,白术健脾益气、燥湿利水,能祛诸经中湿而理脾胃,茯苓健脾利水渗湿,三药合用运化中州,并滋后天之气以补先天之阴。淫羊藿温而不寒,热而不燥,温肾阳,益精气,与四君子相伍,共补脾肾,使精微得以运化,津液得以温煦,而无湿停生痰之弊。石见穿、半枝莲、龙葵清热解毒利湿,三药相伍使湿从下焦而去;莪术破血行气,石见穿活血散结,半枝莲破血通经,三药相佐可祛胶着之瘀,龙葵、半枝莲清热解毒可祛内生之癌毒。加之可清肝热、祛肝风的夏枯草,清肝经热毒的龙葵、半枝莲,诸药合用治病之标(痰、瘀、毒、风)。

本研究结果显示,乳癌术后方可以提高早期三阴性乳腺癌的三年无病生存率,但本研究存在着以下问题。1) 本研究选择的是无同期对照的单组临床试验法,对照来自于外部数据,因此受试者的各种因素在不同组间的分布不一致,不能保证所选的外部对照组的受试者没有接受过中医中药的治疗,由于肿瘤的异质性和人种的差异,如若选择国外的数据进行对照,可能会产生更大的偏倚,而影响试验的结果。2) 目标值法设立的目标只是一个最低标准,而不是一个优效值,对于绝经后的妇女服用五年芳香化酶抑制剂其无病生存率可达 95% 以上^[27],而本研究设定的目标值还未达到这个最优值。3) 以历史数据作为对照标准,而这个标准是有时效性的,如此次选择的目标值是从 2010 年开

始进行临床试验,三年无病生存率可能在 2013—2014 年就可以得出结论,而乳腺癌的治疗在不断进步,故所选择的对照标准是滞后的。4) 由于本研究选取的对照组提供的资料有限,两组基线资料无法比较,因此对本研究的科学性有一定影响。5) 此次观察性临床试验将纳入标准定为服用中药 6 个月以上者,而忽略了初次服用中药不长时间就发生转移的患者,中药到底服用多长时间开始有效,尚难确定。因此,亟需大样本的随机对照试验来解决这些问题。

参考文献

- [1] BRENTON JD, CAREY LA, AHMED AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (29): 7350-7360.
- [2] QIU JD, XUE XY, LI R, et al. Clinicopathological features and prognosis of triple-negative breast cancer: a comparison between younger (<60) and elderly (≥60) patients [J]. Eur J Cancer Care, 2016, 25 (6): 1065-1075.
- [3] QIU J, XUE X, CHAO H, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis in triple-negative and non-triple negative breast cancer [J]. J Cancer, 2016, 7 (2): 167-173.
- [4] YIN WJ, LU JS, DI GH, et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 115 (2): 325-333.
- [5] 郑巧, 崔飞飞, 卢雯平. 疏肝益肾方加减联合放化疗对三阴乳腺癌患者免疫调控及生活质量的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56 (20): 1742-1745.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2015 版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25 (9): 692-754.
- [7] American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual [M]. New York: Springer, 2010: 223-240.
- [8] 李雪迎. 临床验证中的单组目标值法 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23 (7): 393.
- [9] 袁芃. 2016 年美国临床肿瘤学会年会报道: 三阴性乳腺癌研究新进展 [J]. 中华乳腺病杂志 (电子版), 2016, 10 (5): 264-268.
- [10] 成琪, 刘玉秀, 陈林, 等. 单组临床试验目标值法的精确样本含量估计及统计推断 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16 (5): 517-522.
- [11] WAHBA HA, EL-HADAAD HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer [J]. Cancer Bio Med, 2015, 12 (2): 106-116.

- [2] 赵爱光,杨金坤,赵海磊,等. 四君子汤诱导裸小鼠移植人胃癌细胞凋亡的初步研究 [J]. 癌症, 2001, 20(2): 132-133.
- [3] 赵爱光,杨金坤,赵海磊,等. 健脾中药诱导人胃癌细胞裸小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(7): 737-740.
- [4] 李传刚,李墨林,舒晓宏,等. 四君子汤通过 Fas 受体诱导小鼠膀胱癌细胞凋亡 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(20): 1539-1541.
- [5] 徐佳琪. “乳移平”抗乳腺癌成分及药效的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2015: 45-46.
- [6] 宋爱莉,张敬涛,李静蔚,等. 莪术油对乳腺癌癌前病变造模大鼠血液流变学及乳房微循环的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 458-460.
- [7] 李小华,孙毅毅. 莪术油通过诱导细胞凋亡抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖 [J]. 西部医学, 2011, 23(5): 811-813.
- [8] 崔圣莹,潘少波,张宏志,等. 莪术油对大鼠乳腺癌体内抑制效应研究 [J]. 泰山医学院学报, 2009, 30(1): 40-42.
- [9] 朱晏伟,高虹,姜维洁,等. 五味活血化瘀中药对 SPC-A-1 细胞凋亡影响的研究 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(7): 1268-1269.
- [10] 朱红岩,孙玉国,曲杰,等. 石见穿多糖抑制人胃癌细胞系 MGC-803 细胞迁移及其机制的初步研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(32): 5-7.
- [11] 柳芳,刘建勋,任钧国,等. 石见穿提取物通过阻断血管生成抑制肿瘤生长的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1285-1288.
- [12] HEO KS, LIM KT. Glycoprotein isolated from Solanum nigrum L. modulates the apoptotic-related signals in 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-stimulated MCF-7 cells [J]. J Med Food, 2005, 8(1): 69-77.
- [13] 张新红,朱佳,徐水凌. 龙葵碱通过线粒体途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(16): 1404-1409.
- [14] 郑晓,郭善禹,康文,等. 半枝莲总黄酮提取物对乳腺癌细胞及甲状旁腺相关蛋白的抑制 [J]. 外科理论与实践, 2015, 20(3): 246-251.
- [15] 石扬,周志愉,程流剑,等. 半枝莲中野黄芩苷对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及侵袭能力的影响 [J]. 南昌大学学报医学版, 2009, 49(10): 12-14.
- [16] 张帅,刘胜. 从“风痰瘀毒”论治三阴性乳腺癌 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(1): 31-33.
- [17] MUSS HB, TU D, INGLE JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA. 17 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12): 1956-1964.

Effects of Modified *Ruai Shuhou Formula* (乳癌术后方) on Three-year Disease-free Survival Rate in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Based on Single-Group Target Value Method

ZHANG Shuai, CHEN Juan, QIN Yuenong, LIU Sheng

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

ABSTRACT Objective To explore the clinical efficacy of modified *Ruai Shuhou Formula* (乳癌术后方) in triple-negative breast cancer patients. **Methods** This study was a single-group retrospective and prospective two-way observational study using a single-group clinical trial target value method with a target value of 86.4%. A total of 70 patients with stage I to III triple-negative breast cancer were enrolled, and treated with modified *Ruai Shuhou Formula*, 1 dose per day, 400 mL decoction taken in the morning and evening, for at least 6 months. With 3 years of follow-up, the three-year disease-free survival rate was observed and compared with the target value. **Results** All 70 patients with triple-negative breast cancer were female, aged 31 to 81 years, averaging (56.73 ± 11.68) years, including 63 cases of invasive ductal carcinoma, and 7 other types; 21 cases in stage I, 39 cases in stage II, and 10 cases in stage III. The median follow-up time was 40 months and the mean follow-up time was 47.13 months. The three-year disease-free survival rate was 94.3%, which was statistically significant compared with the target group of 86.4% ($P=0.027$). **Conclusion** The modified *Ruai Shuhou Formula* can improve the three-year disease-free survival rate of triple-negative breast cancer.

Keywords triple-negative breast cancer; *Ruai Shuhou Formula* (乳癌术后方); single group target value method; three-year disease-free survival rate

(收稿日期: 2018-10-25; 修回日期: 2019-03-29)

编辑: 叶 晨