

TAC、TEC 方案新辅助化疗治疗乳腺癌效果比较

臧梦芳, 只向成*, 张敏, 谷峰

(天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060)

摘要: 目的 比较 TAC、TEC 两种新辅助化疗方案治疗乳腺癌的疗效。方法 139 例原发性乳腺癌患者, 随机分为 TAC 组 71 例和 TEC 组 68 例, 分别采用 TAC(多西他赛 + 吡柔比星 + 环磷酰胺) 方案及 TEC(多西他赛 + 表柔比星 + 环磷酰胺) 方案进行 4~6 周期的新辅助化疗, 观察肿瘤、腋窝淋巴结的变化以及不良反应发生情况。结果 TAC 组总有效率 (RR)、病理完全缓解率 (pCR)、临床完全缓解率 (cCR)、临床部分缓解率 (cPR) 以及病情稳定 (SD) 率分别为 88.7%、11.3%、28.2%、60.6% 和 11.3%, TEC 组分别为 86.8%、10.3%、26.5%、60.3% 和 13.2%, 两组相比 $P > 0.05$ 。化疗过程中两组白细胞下降、血小板减少、便秘、心脏毒性、肝肾功异常发生率相比 $P > 0.05$ 。TAC 组胃肠道反应 (恶心或呕吐) 发生率为 46.5%, 低于 TEC 组的 66.2% ($P < 0.05$)。两组手术切除率均达 100%。结论 用 TAC、TEC 方案行乳腺癌新辅助化疗疗效满意, 不良反应少。

关键词: 乳腺肿瘤; 吡柔比星; 表柔比星; 药物疗法; 新辅助化疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2011)06-0020-03

Comparison of neoadjuvant chemotherapy effect between regimen TAC and TEC in patients with breast cancer

ZANG Mengfang, ZHIXiang-cheng, ZHANG Min, GU Feng

(Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, P. R. China)

Abstract Objective To compare the clinical efficacy of TAC and TEC as the neoadjuvant chemotherapy regimens in the treatment of breast cancer. **Methods** 139 cases of breast cancer patients were collected and randomly divided into TAC group (71 cases) and TEC group (68 cases). The two groups were received TAC (docetaxel + pirarubicin + cyclophosphamide) or TEC (docetaxel + epirubicin + cyclophosphamide) regimen as neoadjuvant chemotherapy respectively. Clinical responses and side effects were assessed after neoadjuvant chemotherapy 4~6 cycles. **Results** The overall response rate (RR), pathologic complete remission (pCR), clinical complete remission (cCR), clinical partial remission (cPR), stable disease (SD) of group TAC respectively were 88.7%, 11.3%, 28.2%, 60.6% and 11.3%. TEC group respectively were 86.8%, 10.3%, 26.5%, 60.3% and 13.2%. There was no difference between the two groups ($P > 0.05$). In side effects including leukopenia, thrombocytopenia, constipation, cardiotoxicity, abnormality and hepatorenal dysfunction, there was also no significant difference ($P > 0.05$). Only the gastroenteric reaction including nausea and vomiting the TAC group (46.5%) lower to TEC group (66.2%) ($P < 0.05$). All patients received operation after neoadjuvant chemotherapy. **Conclusions** TAC and TEC regimen treated breast cancer are both effective and have little side effects. Pirarubicin as well as epirubicin can be used conventional in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer.

Key words breast neoplasms; pirarubicin; epirubicin; drug therapy; neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌新辅助化疗可起到缩小肿瘤, 降低临床分期, 提高保乳手术率的作用, 还可能使潜在的微小转移得以控制, 减少远处播散的可能。蒽环类药物是治疗乳腺癌的有效药物, 代表药物为多柔比星 (ADM)、表柔比星 (EPI) 及吡柔比星 (THP)。ADM

心脏毒性较大, 限制其临床应用。2007年 10月 ~ 2010年 10月, 我们采用 THP + 多西他赛 + 环磷酰胺 (TAC)、EPI + 多西他赛 + 环磷酰胺 (TEC) 方案治疗 II b~ III c 期乳腺癌患者 71、68 例, 疗效均较好。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 139 例乳腺癌患者, 均为女性, 年龄 26~64 岁。肿瘤分期 T₂ 期 81 例, T₃ 期 45 例, T₄

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30800355)。

* 通讯作者

期 13例。淋巴结分期 N₀ 期 25例, N₁ 期 67例, N₂ 期 47例。临床分期 II 期 76例, III 期 63例。所有病例均经空芯针活检病理学检查确诊为乳腺癌, 既往未接受过相关治疗。Karnofsky评分均 > 80分, 化疗前通过肝脏 B超、X线胸片和全身骨扫描、心电图、血液学分析及肝肾功能等检查, 以排除远处转移以及心、肝、肾等脏器功能障碍。随机分为 TAC 组 71 例与 TEC 组 68例。

1.2 新辅助化疗方法 TAC 组患者给予多西他赛 75 mg/m²、THP 40 mg/m²、CTX 500 mg/m², 静滴。TEC 组患者给予多西他赛 75 mg/m²、EPI 60 mg/m²、CTX 500 mg/m², 静滴。每 21 d 为 1 个疗程, 共 4~6 个疗程。治疗过程中每周复查血常规, 每个疗程化疗前复查肝功能和心电图。如出现 II 度以上白细胞减少时应用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 进行支持治疗。化疗期间出现恶心、呕吐等不良反应则给予对症处理。每周化疗前和手术前对新辅助化疗的临床疗效和毒性反应进行评估。4~6 个疗程结束后 10~14 d 根据新辅助化疗的疗效决定是否手术。

1.3 疗效和不良反应评定标准 按 UICC 疗效评定标准^[1] 评定疗效, 临床评价采取体检和 (或) 影像学手段。肿瘤完全消失为临床完全缓解 (cCR), 肿瘤最大直径与最大垂直径的乘积减少 50% 以上为临床部分缓解 (pCR), 肿瘤最大直径与最大垂直径的乘积减少小于 50% 或增加小于 25% 为病情稳定 (SD), 肿瘤最大直径与最大垂直径的乘积增加大于 25% 为疾病进展 (PD); 手术标本中无肿瘤病灶残留或仅有原位癌残留为病理学完全缓解 (pCR)。以 cCR + pCR 病例计算临床总有效率 (cRR)。不良反应按 WHO 抗癌药物毒性分度标准^[1] 进行评估。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件。组间率的比较采用 χ^2 检验。P ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

两组均完成 4~6 个疗程新辅助化疗。TAC 组 cCR 20 例、pCR 43 例、SD 8 例、pCR 8 例, cRR 88.7%; TEC 组分别为 18 例、41 例和 86.8%, 两组均无 PD 病例, 两组 cRR 相比 P > 0.05。TAC 组 59 例化疗前有淋巴结转移的患者新辅助化疗结束后 44 (74.6%) 例淋巴结转阴, TEC 组 55 例化疗前有淋巴结转移的患者新辅助化疗结束后 42 例 (76.4%) 淋巴结转阴, 两组淋巴结转阴率相比 P > 0.05。两组共 139 例患者在新辅助化疗后 3 周内均行乳腺癌根治术或改良根治术, 手术切除率为 100%。

TAC 组发生胃肠道反应 (恶心或呕吐) 33 例 (出现在化疗后 2~3 d, 并持续 1~2 d); TEC 组发生胃肠道反应 45 例, 且化疗当天即可出现, 不适持续可达 3~4 d。两组相比 P < 0.05。化疗过程中两组白细胞下降、血小板减少、便秘、心脏毒性、肝肾功能异常发生率相比 P 均 > 0.05。

3 讨论

乳腺癌是一种全身性疾病, 在早期即可发生血行播散, 在治疗上必须兼顾局部与全身。新辅助化疗既能缩小肿瘤, 控制局部病变, 降低术前分期, 还有可能使潜在的微小转移得以控制, 减少远处转移; 对因其他原因须延迟手术的病例, 术前化疗可控制肿瘤发展^[1]。另外通过观察术前化疗的效果还可以了解化疗敏感性, 为指导术后化疗及判断预后提供依据。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^[2]。通过新辅助化疗达到 pCR 的患者比未达到 pCR 患者具有较佳的无病生存率和总生存率^[3,4]。

蒽环类药物被公认为治疗乳腺癌最有效的药物之一, ADM 有严重的心脏毒性, 其临床应用受到很大限制。THP 是半合成蒽环类抗肿瘤药物, 是 ADM 的吡喃衍生物, 其脂溶性较强, 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 (Topo) 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。THP 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, 而急性心脏毒性仅为 ADM 的 1/7, 抗肿瘤活性明显优于 ADM^[5]。THP 在每周期 40~50 mg/m² 的给药剂量下连用 4~6 个周期后, 其累积剂量远远低于 1100 mg/m² 的累积最大耐受剂量, 具有较高的安全性及应用空间。EPI 的主要作用机制是直接嵌入 DNA 核碱基对之间, 干扰转录过程, 阻止 mRNA 的形成而起到抗肿瘤作用, 它既抑制 DNA 的合成又抑制 RNA 的合成, 所以对细胞周期各阶段均有作用, 为细胞周期非特异性药物^[6]。

蒽环类化疗药物与多西紫杉醇和环磷酰胺联合应用能进一步提高疗效^[6]。NSABP B-27 试验显示蒽环类药物、多西紫杉醇类药物序贯应用的化疗疗效优于仅用蒽环类药物者^[5]。本研究两组患者新辅助化疗后, 瘤体缩小明显, 腋淋巴结亦明显缩小或消失。化疗后手术切除率达 100%。说明 TAC、TEC 方案行新辅助化疗治疗中晚期乳腺癌疗效令人满意。且蒽环类药物联合多西他赛及环磷酰胺化疗不

不良反应可接受,仅 TEC 组恶心或呕吐等不适持续时间稍长。故笔者认为 TAC、TEC 新辅助化疗方案对乳腺癌的原发肿瘤及腋窝淋巴结转移灶均有效,且不良反应患者可以耐受,THP 和 EPI 可作为乳腺癌的常规新辅助化疗药物。

参考文献:

[1] 张斌. 乳腺癌的新辅助化疗 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(5): 209-211
 [2] Chuthapishit S, Bean BE, Covley G, et al Annexins in human breast cancer Possible predictors of pathological response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Cancer 2009, 45(7): 1274-1281.
 [3] van der Hage JA, van de Vekke CJ, Julien JP, et al Preoperative

chemotherapy in primary operable breast cancer results from the european organization for research and treatment of cancer trial 10902 [J]. J Clin Oncol 2001, 19(22): 4224-4237
 [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] Spähnann M, Kerbrat P, Delozier T, et al Pirarubicin in advanced breast cancer a French cooperative phase II study[J]. Eur J Cancer 1990 26(7): 821-823.
 [6] Berman E. New drugs in acute myelogenous leukemia a review [J]. J Clin Pharmacol 1992 32(4): 296-309
 (收稿日期: 2010-12-15)

· 经验交流 ·

乌灵胶囊联合黛力新治疗心脏神经官能症 40例疗效观察

刘洁云, 杨文, 秦雷

(开封市第一人民医院, 河南开封 475000)

2009年 5月 ~ 2010年 5月, 我们采用灵胶囊联合黛力新治疗心脏神经官能症 40例, 效果较好。现报告如下。

临床资料: 心脏神经官能症 80例, 男 31例, 女 49例; 年龄 25~ 60岁, 平均 40.54岁; 病史 > 3个月, 均符合中国精神障碍分类与诊断标准中关于心脏神经官能症的诊断标准。通过问诊、体格检查或超声、胃镜等手段排除上消化道疾病、胸廓及胆管系统疾病, 行超声心动检查和运动负荷试验除外冠心病、心肌病、瓣膜性心脏病及心功能不全, 对有疑问或运动试验阳性、可疑阳性或难以判定者行冠脉造影及左心室造影检查, 同时除外其他类型精神障碍。将患者随机分为联合组和对照组, 各 40例。

治疗方法: 两组均在常规治疗基础上口服黛力新, 每日清晨、中午各 1片。联合组加服乌灵胶囊 (每粒胶囊含乌灵参菌 0.33g), 每日 3次, 每次 3粒, 餐后 30min 服用。疗程均为 8周。患者除给予上述治疗外, 均辅以心理治疗, 不应用其他抗抑郁或抗精神病药物。

结果: 联合组显效 (心悸、心前区疼痛、气短乏力及头晕失眠等症状完全消失) 27例, 有效 (心悸、心前区疼痛、气短乏力及头晕失眠等症状明显改善, 发作频率减少, 持续时间缩短; 或其中的部分症状完全消失, 余症状缓解) 11例, 无效 (心悸、心前区疼痛、气短乏力及头晕失眠等症状未明显改善) 2例, 总有效率为 95.0%; 对照组分别为 14、17、9例及 77.5%。两组总有效率比较, $P < 0.05$ 。联合组治疗前后汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分为 (16.74 ± 6.25)、(5.62 ± 5.13)分, 对照组为 (17.14 ± 5.91)、(9.42 ± 3.97)分, 两组治疗前后比较, $P < 0.05$; 两组治疗后比较, $P < 0.05$ 。联合

组治疗过程中发生轻度口干、恶心、轻度胃部不适、头痛各 1例, 对照组发生轻度口干、头痛各 1例, 均未做特殊处理。两组患者血常规、肝肾功能治疗前后均无明显变化。

讨论: 黛力新由小剂量氟哌噻吨和美利曲辛两种活性成分整合而成, 具有抗焦虑、抗抑郁和兴奋的特点。氟哌噻吨是多巴胺受体拮抗剂, 大剂量主要拮抗突触后膜的多巴胺受体, 降低多巴胺能活性; 小剂量主要作用于突触前膜多巴胺自身调节受体 (D₂受体), 促进多巴胺的合成和释放, 使突触间隙多巴胺含量增加。美利曲辛可以抑制突触前膜对去甲肾上腺素 (NE) 及 5-HT 的再摄取作用, 提高了突触间隙中单胺类递质的含量。因此, 黛力新的药理作用主要为提高突触间隙多巴胺、NE 及 5-HT 等多种神经递质的含量, 调整中枢神经系统功能; 氟哌噻吨还可拮抗美利曲辛的抗胆碱作用, 减少不良反应。乌灵胶囊主要成分是乌灵菌粉, 其化学成分与天然乌灵菌相似, 多用于治疗神经衰弱、神经症、慢性疲劳综合征等。动物实验证明, 乌灵胶囊能使脑摄取 G_A GABA 的数量增加, 并增强谷氨酸脱氢酶的活性, 使抑制性神经递质 GABA 合成增加, 同时提高大脑皮质 GABA 受体的结合活性, 从而明显增强中枢的镇静作用, 调节中枢神经机能, 对中枢神经系统的兴奋抑制过程均具有良好的调整作用, 可改善心血管系统植物神经的平衡功能。

我们将两种药物联合用于治疗心脏神经官能症, 总有效率可达 95%, 明显优于单用黛力新, 且无显著不良反应发生, 提示灵胶囊联合黛力新治疗心脏神经官能症安全有效。

(收稿日期: 2010-12-23)