

## 高危乳腺癌术后以吡柔比星为主密集化疗临床研究\*

任洪波 包中会 杨吉帆 黄碧有 李少林<sup>①</sup>

**摘要 目的:**探讨高危乳腺癌术后以吡柔比星(THP)为主密集化疗的临床疗效。**方法:**选取2004年1月~2005年12月收治高危因素乳腺癌81例,随机分为密集化疗和常规化疗。两组患者化疗药物剂量THP 60 mg/m<sup>2</sup> d1,紫杉醇(PTX)175 mg/m<sup>2</sup> d2。密集化疗组每14d重复,常规化疗组每21d重复,共化疗4个周期。**结果:**全部患者均按计划完成治疗,随访5年,随访率95.06%。密集化疗组3年总生存率92.68%,常规化疗组3年总生存率75.00%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.70, P<0.05$ );两组3年无瘤生存率两组分别是87.80%和67.50%,比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.83, P<0.05$ );两组5年总生存率分别为60.97%和35.00%;两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.47, P<0.05$ );两组5年无瘤生存率分别为53.65%和27.50%。两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.74, P<0.05$ )。密集化疗组中I~II度和III~IV度白细胞降低分别为70.73%和21.94%,I~II度血小板减少为31.71%,无III~IV度血小板减少。而常规化疗组I~II度和III~IV度白细胞降低分别为54.20%和25.00%,I~II度血小板减少为12.50%,无III~IV度血小板减少。两组患者均未出现粒缺乏性发热。**结论:**密集化疗能有效延长高危乳腺癌患者的生存期,不良反应可耐受。

**关键词** 乳腺肿瘤 剂量密集化疗 辅助化疗 盐酸吡柔比星

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.03.008

### Clinical Observation of Dose-Dense Chemotherapy with THP in the Postoperative Treatment of High Risk Breast Cancer

Hongbo REN<sup>1</sup>, Zhonghui BAO<sup>1</sup>, Jifan YANG<sup>1</sup>, Biyou HUANG<sup>1</sup>, Shaolin LI<sup>2</sup>

Correspondence to: Shaolin LI, E-mail: rhb2006@sina.com

<sup>1</sup>Department of Oncology, The Second People's Hospital, Chongqing 400054, China

<sup>2</sup>Department of Oncology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30424005)

**Abstract Objective:** To observe the clinical effect of dose-dense chemotherapy with THP-containing agents in the postoperative treatment for high risk breast cancer. **Methods:** During a period from January 2004 to December 2005, 81 patients with high risk breast cancer were randomly allocated into two groups: the Dose-dense Group (G1) and the Conventional Chemotherapy Group (G2). The dose of the chemotherapeutic agents was THP60mg/m<sup>2</sup> d1 and PTX175mg/m<sup>2</sup> d2. The administration was repeated every 14 days in the G1 group and every 21 days in the G2 group, with a total treatment of 4 cycles. **Results:** There were 41 patients in the G1 group and 40 patients in the G2 group. All 81 patients completed chemotherapy as planned. All patients were followed-up for more than 5 years, with a follow-up rate of 95.06%. The 3-year overall survival rate was 92.68% and 75.0% ( $\chi^2 = 4.70, P < 0.05$ ) in G1 and G2, respectively. The 3-year relapse-free rate was 87.80% and 67.50% in the two groups ( $\chi^2 = 4.83, P < 0.05$ ), with significant differences between the two groups. The 5-year overall survival rate was 60.97% and 35.00% ( $\chi^2 = 5.47, P < 0.05$ ) in G1 and G2, and the 5-year tumor-free survival was 53.65% and 27.5% ( $\chi^2 = 5.74, P < 0.05$ ) in G1 and G2, respectively, with significant differences between the two groups. The major toxicities included neutropenia, nausea, vomiting, hepatic lesions and alopecia. The incidence of grade I - II and grade III - IV neutropenia were 70.73% and 21.94% in G1, respectively, and the incidence of grade I - II and grade III-IV thrombopenia were 31.71% and 0 in G1, respectively. The incidence of grade I - II and grade III - IV neutropenia were 54.20% and 25.00% in G2, respectively, and the incidence of grade I - II and grade III-IV thrombopenia were 12.50% and 0 in G2, respectively. The median DFS and OS were not obtained. Agranulocytic fever was not observed in any patients. **Conclusion:** Postoperative dose-dense chemotherapy for high risk breast cancer can effectively improve the 3- and 5-year survival rates and the adverse side effects are tolerable.

**Keywords** Breast cancer; Dose-dense chemotherapy; Adjuvant chemotherapy; THP

乳腺癌是种异质性的疾病,其不同亚型具有不同的生物学行为,从辅助化疗中的获益也存在明显的差别,预后受诸多因素的影响<sup>[1]</sup>。对于年轻、原发肿瘤大、腋窝淋巴结转移数多、肿瘤组织分化差、

作者单位:重庆市巴南区第二人民医院肿瘤科(重庆市400054);<sup>①</sup>重庆医科大学肿瘤学教研室

\* 本文课题受国家自然科学基金资助(编号:30424005)

通信作者:李少林 rhb2006@sina.com

激素受体阴性、HER-2过表达的高危患者术后采用常规方案化疗,临床疗效差。本科室于2004年1月~2005年12月收治具有高危因素乳腺癌81例,采用以深圳万乐公司生产的盐酸吡柔比星为主的方案密集化疗。现总结如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

81例患者全部系女性,均经手术治疗,术后病理均诊断。年龄24~58岁,平均年龄39.5岁,中位年龄40.5岁。按AJCC/UICC分期,II a期9例,II b期10例,III a期25例,III b期23例,III c期14例,治疗前均经系统检查未发现远处转移(表1)。

全部患者至少具有一项以下高危因素<sup>[2]</sup>:腋窝淋巴结转移 $\geq 4$ 枚、年龄 $< 35$ 岁、HER-2过表达、脉管瘤栓、ER和PR双阴性。均经患者知情同意,患者卡氏评分 $\geq 80$ 分,无严重心脏疾患,治疗前血常规、肝、肾功能正常,心电图大致正常。随机分为以THP为主的密集化疗组和常规化疗组。密集化疗组41例,常规化疗组40例。

表1 两组患者临床资料比较 例(%)

Table 1 Comparison of clinical data between G1 and G2

类别	密集化疗组	常规化疗组	$\chi^2$
T分期			
T <sub>1</sub>	5(12.19)	6(15.00)	0.136
T <sub>2</sub>	21(51.21)	20(50.00)	0.012
T <sub>3</sub>	15(36.59)	14(35.00)	0.022
T <sub>4</sub>	0(0.00)	0(0.00)	0
腋窝淋巴结转移(枚)			
1~3	5(12.19)	7(17.50)	0.450
4~9	25(60.98)	24(60.00)	0.080
$\geq 10$	11(26.82)	9(22.50)	0.204
分期			
II a期	4(9.78)	5(12.50)	0.154
II b期	5(12.19)	5(12.50)	0.002
III a期	12(29.27)	13(32.50)	0.099
III b期	12(29.27)	11(27.50)	0.031
III c期	8(19.51)	6(15.00)	0.288
HER-2过表达	28(68.29)	30(75.00)	0.448
ER(-)、PR(-)	23(56.09)	21(52.50)	0.106

### 1.2 治疗方法

两组患者化疗药物剂量THP 60 mg/m<sup>2</sup> d1, PTX 175 mg/m<sup>2</sup> d2。密集化疗组每14 d重复,常规化疗组每21 d重复,共化疗4个周期。在治疗过程中密集组化疗结束后48 h,予以重组人粒细胞刺激因子注射液150  $\mu$ g(皮下注射d4~6)。常规化疗组若出现II度及II度以上粒细胞减少也使用重组人粒细胞刺激因子

注射液。两组患者在化疗同时给予支持对症治疗,保证化疗能正常进行。

两组患者在治疗前、后检查血常规、血生化、心电图、胸片、腹部超声,必要时查左心室射血分数(LVEF)。化疗中每周查2~3次血常规,每个周期化疗前查血生化、心电图,出现心脏毒性时查LVEF。每个周期化疗后对不良反应进行评估。所有患者在第4个周期化疗结束后,均进行放射和(或)内分泌治疗。

### 1.3 不良反应评估和随诊

化疗不良反应按WHO抗癌药常见毒性反应分级标准分为0~IV度。生存指标为无瘤生存期(DFS)和总生存期(OS),DFS为手术日至疾病首次复发或转移的时间,OS为手术日至死亡或末次随诊时间,均按月计算。

### 1.4 统计学方法

采用Kaplan-Meier法计算生存率,差异显著性用Log-rank检验。分类资料以百分率进行描述。其余采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗完成情况

两组患者均按要求在对症支持下完成治疗。

### 2.2 随访

全部病例均随访5年以上。在随访中失访4例。患者随访率95.06%。

### 2.3 疗效

密集化疗组和常规化疗组随访至36个月时分别有5例和13例复发,3例和10例死亡。密集化疗组3年总生存率为92.68%,常规化疗组3年总生存率75.00%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.70, P < 0.05$ );3年无瘤生存率两组分别是87.80%和67.50%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.83, P < 0.05$ )。随访至60个月时,密集化疗组和常规化疗组分别有19例和29例患者复发,16例和26例患者死亡,两组5年总生存率分别为60.97%和35.00%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.47, P < 0.05$ ),两组5年无瘤生存率分别53.65%和27.5%。两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.74, P < 0.05$ )。两组中位DFS和OS均未得到。

### 2.4 不良反应

2.4.1 血液学不良反应 在密集化疗组中I~II度和III~IV度白细胞减少分别为70.73%和21.94%, I~II度血小板减少为31.71%,无III~IV度血小板减少。而常规化疗组I~II度和III~IV度白细胞减少分别为54.20%和25.00%, I~II度血小板减少为12.50%,无III~IV度血小板减少。两组患者均未出现粒缺性发热(表2)。

2.4.2 其他 密集化疗组和常规化疗组其他不良反应还有恶心、呕吐发生率分别为75.61%(31/41)和75.00%(30/40),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.04, P>0.05$ );肝功能损害发生率分别为4.88%(2/41)和7.50%(3/40),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.15, P>0.05$ ),主要表现为转氨酶异常;脱发发生率

分别为85.36%(35/41)和85.00%(34/40),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.02, P>0.05$ );心电图异常的发生率为9.76%(4/41)和7.50%(3/40),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.13, P>0.05$ ),主要表现为T波异常和QRS波的改变等。

表2 密集化疗组与常规化疗组血液学不良反应比较 例(%)

Table 2 Comparison of hematological toxicity between G1 and G2

血液学不良反应	密集化疗组				常规化疗组				P
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
白细胞降低	12(29.27)	17(41.46)	6(14.63)	3(7.31)	9(22.50)	13(31.70)	7(17.50)	2(7.50)	3.69
粒细胞降低	23(56.09)	11(26.83)	0(0)	0(0)	18(45.00)	9(22.50)	0(0)	0(0)	2.59
粒缺性发热	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0
血小板减少	8(19.51)	5(12.20)	0(0)	0(0)	3(7.50)	2(5.00)	0(0)	0(0)	2.72

### 3 讨论

高危乳腺癌<sup>[1-2]</sup>是指腋窝淋巴结转移 $\geq 4$ 枚,或腋窝淋巴结转移1~3(枚)并具有以下一项:年龄 $<35$ 岁、HER-2过表达、脉管瘤栓、ER和PR双阴性。这类患者预后较差,容易较早发生局部复发和远处转移,更容易出现脊髓、脑膜、脑、肝和肺等脏器转移。本研究中淋巴结阳性的患者占81.00%,49.00%的患者淋巴结转移数目 $\geq 4\sim 9$ 枚,20.00%的患者淋巴结转移数目 $\geq 10$ 枚。58.00%的患者出现HER-2过表达,65.00%的患者有脉管瘤栓,44.00%的患者ER和PR双阴性。

剂量密集方案被美国国家癌症综合网(NCCN)推荐用于高危乳腺癌患者的辅助化疗,主要基于CALGB 9741试验的结果<sup>[1,3-6]</sup>。剂量密集化疗即剂量不变而缩短给药间隔,由通常的3w缩短为2w甚至10d。其主要理论基础是Norton-Simon模型,因为中心坏死、血供不足和凋亡等原因,体积大的肿瘤增长速度减慢,体积越小的肿瘤增长速度越快。即肿瘤组织体积缩小的速度与肿瘤细胞的再生速度成正比。化疗期间肿瘤体积缩小,残存肿瘤细胞重新增长速度增快,因此缩小化疗间隙期(每2周或更短时间给药)能最大程度地杀伤肿瘤有效地减少残存肿瘤负荷,并且抑制耐药细胞的繁殖。Norton等<sup>[2]</sup>在2003年报道了一项III期前瞻性随机临床试验,将2005名患者随机分为4组,比较剂量密集疗法和传统模式疗法,序贯疗法与联合化疗在淋巴结阳性的原发乳腺癌患者中疗效。结果显示剂量密集化疗方案提高了无病生存率(RR=0.74,  $P=0.010$ )和总生存率(RR=0.69,  $P=0.013$ )。使复发风险降低26%,死亡风险降低31%<sup>[1-2,6-7]</sup>。吴卫华等<sup>[1]</sup>报道用环磷酰胺、表阿霉素、紫杉醇密集和常规化疗治疗高危乳腺癌

取得3年无复发率分别为84.1%和80.0%( $P=0.501$ ),3年总生存率分别为95.6%和90.0%( $P=0.153$ );中位DFS和OS未得到。因此蒽环联合或序贯紫杉已经成为高危乳腺癌术后辅助化疗的标准方案,这两类药物具有不同的作用机制,几乎无交叉耐药<sup>[1]</sup>。有报道<sup>[8]</sup>以THP为主的新辅助化疗用于50例高危乳腺癌患者的治疗,有效率达88%。

本研究采用深圳万乐公司生产的盐酸吡柔比星联合紫杉醇方案密集和常规化疗取得了3、5年总生存率分别是92.68%、60.97%和75.00%、35.00%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );3、5年无瘤生存率两组分别是87.80%、53.65%和67.50%、27.50%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组中位DFS和OS均未得到。目前只能观察到密集化疗治疗高危乳腺癌能延长患者生存期,主要原因可能是乳腺癌患者生存期较长。

在不良反应方面,众所周知,含蒽环类的化疗方案主要的不良反应主要表现在:心脏不良反应,血液学不良反应和胃肠道反应等,理论上缩短用药时间能增加患者不良反应。CALGB 9741试验2周组与3周组的IV度粒细胞减少发生率分别为6%和33%( $P<0.0001$ ),与本研究不良反应结果基本一致。本研究中密集组III~IV度粒细胞减少发生率明显低于常规组,这可能与密集组化疗结束48h后予以重组人粒细胞刺激因子注射液预防性支持有关。

本研究中观察到密集化疗组和常规化疗组心脏不良反应发生率分别是为9.76%和7.32%,主要表现为T波异常和QRS波的改变等。两组统计学无差异,但较CALGB 9741试验报道发生率高,较吴卫华等<sup>[1]</sup>报道的低,这可能与本研究病例数较少和使用的蒽环类药物是盐酸吡柔比星有关。盐酸吡柔比星为日

本学者于1979年半合成的化学结构与阿霉素相近的蒽环类抗肿瘤抗生素盐酸阿霉素(ADM)的吡喃衍生物,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,它是治疗乳腺癌的有效药物,保留了蒽环类药物治疗乳腺癌的理想疗效,减少了心脏不良反应,其急性心脏不良反应仅为ADM的1/7<sup>[9]</sup>。

综上所述,高危乳腺癌患者诊断时肿瘤体积较大,腋窝淋巴结阳性者较多,患者年轻,有乳腺癌家族史者所占比例大。局部复发及远处转移发生率高,具有高增殖性特征<sup>[10-11]</sup>,术后以吡柔比星为主密集化疗治疗,相对于常规方案,具有较好的疗效和安全性,有改善患者无复发生存和总生存的趋势,毒性并未明显增加,化疗时间缩短。

#### 参考文献

- 1 吴卫华,李青,徐兵河,等.乳腺癌术后密集与常规辅助化疗的对比临床研究[J].中国肿瘤临床,2009,36(9):493-496.
- 2 马军,秦叔逵,主编.中国临床肿瘤学教育专辑(2009)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2009:460-469.
- 3 李少林,任国胜,陈晓品,等.主编.乳腺癌的基础理论和临床实践[M].北京:科学出版社,2008:426-448.
- 4 费菲,陈灿铭,张斌,等.CTF方案应用于局部晚期乳腺癌新辅助化疗的研究[J].中国肿瘤临床,2009,36(10):564-567.
- 5 Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(8): 1431-1439.
- 6 徐兵河,主编.乳腺癌[M].北京:北京大学医学出版社,2005:180-184.
- 7 甘长清,任洪波,颜尧雄,等.盐酸吡柔比星术前介入化疗治疗局部晚期乳腺癌的临床研究[J].中国肿瘤临床,2010,37(16):948-950.
- 8 曹予文,徐明杰,李晓勇,等.吡柔比星为主的新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌临床观察[J].医学研究杂志,2009,38(11):95-96.
- 9 赵晓辉,郝春芳,王忱,等.三阴性乳腺癌的临床病理学特征及预后分析[J].中华乳腺病杂志(电子版),2009,3(6):590-599.
- 10 吉茹,李敬永,赵秀兰,等.三阴性乳腺癌临床病理特点及与EGFR表达关系的探讨[J].中国肿瘤临床,2010,37(1):32-35.

(2010-08-06 收稿)

(2010-10-25 修回)

(周晓颖校对)

(上接第150页)

- 10 tive[J]. Cytogenet Genome Res, 2007, 118(2-4): 177-181.
- 11 Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis[J]. Urology, 2003, 61(1): 109-118.
- 12 Konety BR. Molecular markers in bladder cancer: a critical appraisal[J]. Urol Oncol, 2006, 24(4): 326-337.
- 13 Han M, Schoenberg MP. The use of molecular diagnostics in bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2000, 5(3): 87-92.
- 14 Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma[J]? J Endourol, 2008, 22(6): 1371-1374.
- 15 Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, et al. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma[J]. Urol Oncol, 2005, 23(2): 114-122.
- 16 Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM, et al. Elective endoscopic management of transitional cell carcinoma first diagnosed in the upper urinary tract[J]. BJU Int, 2008, 102(9): 1107-1110.

(2010-06-13 收稿)

(2010-09-15 修回)

(邢颖校对)