

不同新辅助化疗方案治疗 II/III 期乳腺癌患者近期疗效及对 Ki-67 表达的影响

许雪宁¹,李秀清²,钱 易¹,周文斌¹,刘晓安^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院普外科,江苏 南京 210029;²南京中医药大学附属医院病理科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:对比 EC-T 和 TEC 两种新辅助化疗方案对 II/III 期乳腺癌患者近期疗效及对 Ki-67 表达的影响。方法:回顾性分析 2006 年 1 月—2015 年 3 月南京医科大学第一附属医院收治的 162 例 II、III 期女性乳腺癌患者的临床病理资料。依据术前接受新辅助化疗方案分为 EC-T 组(61 例)和 TEC 组(101 例),两组患者均在术前完成 6~8 个周期化疗,21 d 为 1 个化疗周期。采用免疫组化检测 Ki-67,分析两组患者化疗结束后疗效,以及化疗前、手术后 Ki-67 表达情况。结果:EC-T 组临床有效率(cRR)为 80.3%,TEC 组为 79.2%,差异无统计学意义($P=0.864$)。EC-T 组获病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率为 6.6%,低于 TEC 组(10.9%),但差异无统计学意义($P=0.357$)。化疗前 EC-T 组 Ki-67 表达阳性率为 95.1%,TEC 组为 89.1%,两组差异无统计学意义($P=0.190$)。手术后 TEC 组 Ki-67 表达阳性率明显低于 EC-T 组,且两组差异有统计学意义($P=0.012$)。结论:在 II、III 期乳腺癌患者新辅助化疗中,EC-T 方案同 TEC 方案近期疗效相近。新辅助化疗可降低患者体内 Ki-67 表达,在降低 Ki-67 表达阳性率方面,TEC 方案明显优于 EC-T 方案。

[关键词] 乳腺癌;新辅助化疗;多西他赛;表柔比星;Ki-67

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1185-03

doi:10.7655/NYDXBNS20170923

乳腺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性死亡的主要原因之一^[1]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)也称为术前辅助化疗,由辅助化疗发展而来^[2],是乳腺癌系统性综合治疗的重要组成部分,具有缩小肿瘤负荷、提高保乳手术率等特点,而这些关键取决于肿瘤对化疗的敏感程度^[3]。随着临床的应用与发展,NAC 得到了医生和患者的广泛认可,但临床上化疗方案多样,不同方案疗效存在差异,因此选择合理有效的化疗方案具有重要意义^[4-5]。Ki-67 作为反映乳腺癌细胞增殖活力的生物学指标,其增殖指数越来越多地用于指导乳腺癌治疗的选择和预后的评估^[6-7]。本研究探讨不同 NAC 方案对 II/III 期乳腺癌患者近期疗效及对 Ki-67 表达的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

2006 年 1 月—2015 年 3 月间南京医科大学第一附属医院收治接受 NAC 的 II/III 期(2002 年第 6 版 AJCC 分期标准)原发性乳腺癌女性患者 162 例,年

龄 25~73 岁,中位年龄 46 岁。将全部患者按 NAC 方案分为 EC-T 组(61 例)及 TEC 组(101 例),所有患者均在治疗前经粗空芯针穿刺病理组织学检查诊断为浸润性非特殊类型乳腺癌,患者无其他恶性肿瘤史且在就诊前未经放、化疗或内分泌治疗。II 期乳腺癌患者共 126 例,其中 EC-T 组 46 例,TEC 组 80 例;III 期患者共 36 例,EC-T 组 15 例,TEC 组 21 例;两组间差异无统计学意义($P=0.573$)。两组患者在年龄、初潮年龄、月经状态、肿瘤大小、区域淋巴结转移及激素受体状态方面差异均无统计学意义(表 1)。化疗前常规检查血常规、血生化,双乳 B 超、心电图,胸部及上腹部 CT 及全身核素骨扫描,排除远处器官转移及心、肝、肾功能的严重损害。

1.2 方法

TEC 组患者及 EC-T 组患者(后 4 个周期)分别于化疗前 12 h、4 h 给予地塞米松 10 mg 口服预防过敏。EC-T 方案(共 8 周):前 4 周:表柔比星 80 mg/m²,第 1 天静脉滴注,环磷酰胺 600 mg/m²,第 1 天静脉滴注;后 4 周:多西他赛 80 mg/m²,第 1 天静脉滴注。TEC 方案(共 6 周):多西他赛 80 mg/m²,第 1 天静脉滴注,表柔比星 80 mg/m²,第 1 天静脉滴注,环磷酰胺 600 mg/m²,第 1 天静脉滴注。两组均治疗 21 d 为 1 个周期。每个化疗周期结束后,根据临床

[基金项目]国家自然科学基金(81572602)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:liuxiaoan@126.com

表1 两组患者临床基本信息比较 [n(%)]

项目	EC-T组(n=61)	TEC组(n=101)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.38	0.538
≤46	32(52.5)	58(57.4)		
>46	29(47.5)	43(42.6)		
初潮年龄(岁)			0.987	0.320
≤14	41(67.2)	60(59.4)		
>14	20(32.8)	41(40.6)		
月经状态			0.038	0.846
未绝经	42(68.9)	71(70.3)		
绝经	19(31.1)	30(29.7)		
肿瘤大小			0.009	0.926
T2	37(60.7)	62(61.4)		
T3	24(39.3)	39(38.6)		
区域淋巴结转移			0.483	0.487
阳性	31(50.8)	57(56.4)		
阴性	30(49.2)	44(43.6)		
临床分期			0.317	0.573
II	46(75.4)	80(79.2)		
III	15(24.6)	21(20.8)		
ER			0.137	0.711
阳性	41(67.2)	65(64.4)		
阴性	20(32.8)	36(35.6)		
PR			1.106	0.293
阳性	38(62.3)	71(70.3)		
阴性	23(37.7)	30(29.7)		

查体,乳腺超声检查对临床疗效进行评估。化疗结束后14d所有患者行乳腺癌改良根治术。

乳腺原发灶的大小通过临床体检结合乳腺B超行双径测量。化疗疗效评价参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准(RECIST标准)^[8];临床完全缓解(clinical complete response,cCR)为临床检查肿瘤完全消失;临床部分缓解(clinical partial response,cPR)为肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少>50%以上;疾病稳定(stable disease,SD)为肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积减少<50%或增加<25%;疾病进展(progressive disease,PD)为肿瘤最大直径与其最大垂直径的乘积增加>25%以上;临床有效率(clinical response rate,cRR)=cCR+cPR。病理完全缓解(pathologic complete response,pCR):手术标本连续切片,原发肿瘤及区域淋巴结无浸润癌细胞,但可以原位癌残留。所有患者均于化疗前、手术后采用免疫组化检测Ki-67表达情况。Ki-67阳性判断标准为:染色定位于细胞核,按视

野中阳性细胞所占的比例进行计数,以任意5个高倍镜视野中阳性细胞所占比例的平均值定义为阳性细胞百分比并作为评定依据^[9]。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS21.0软件行 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

EC-T组cCR 11例,cPR 38例,SD 10例,PD 2例。TEC组cCR 16例,cPR 64例,SD 18例,PD 3例。EC-T组cRR为80.3%(49例),TEC组cRR为79.2%(80例),差异无统计学意义($P=0.864$)。EC-T组cCR 11例(18.0%),TEC组cCR 16例(15.8%),两组差异无统计学意义($P=0.717$)。EC-T组PD 2例(3.30%),TEC组PD 3例(3.0%),差异无统计学意义($P=0.912$)。EC-T组pCR 4例(6.6%),TEC组pCR 11例(10.9%),差异无统计学意义($P=0.357$)。

2.2 NAC对Ki-67表达的影响

NAC前Ki-67表达阳性患者共148例(91.4%),其中EC-T组58例(95.1%),TEC组90例(89.1%),两组差异无统计学意义($P=0.190$)。手术后Ki-67表达阳性的患者降低到114例(70.4%),其中EC-T组50例(82.0%),TEC组64例(63.4%),NAC后Ki-67表达阳性率明显降低,TEC组Ki-67阳性率降低得更多,且两组差异有统计学意义($P=0.012$)。说明NAC可降低乳腺癌患者体内Ki-67的表达,而TEC方案相对EC-T方案更能显著降低Ki-67表达阳性率。

3 讨论

NAC是乳腺癌全身治疗的重要组成部分,NSABP-B18等研究发现接受NAC与术后辅助化疗的患者生存获益无明显差异,但NAC后达到pCR的患者较未达pCR的患者具有较高的总生存期和无进展生存期。由于术前化疗与术后化疗所取得的生存获益类似,对于II~III期乳腺癌患者,推荐行NAC^[10-12]。

预测NAC疗效的因素很多,临床指标包括患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移状态、临床分期、组织学分级、病理类型等。分子生物学方面的预测指标主要是免疫组化指标,包括肿瘤激素受体状态(ER、PR),细胞增殖相关因子(Her-2、BRCA1),凋亡相关因子(Bcl2、P53、P21),肿瘤增殖相关因子(Ki-67)和多药耐药相关因子(MDR)。Ki-67是与细胞增殖相关的核抗原,可较可靠全面地反映细胞增殖活性,其表达水平

与患者的化疗疗效有关,可作为评估患者疗效的重要参考指标之一^[13]。有研究表明,NAC 后获得 pCR 的肿瘤 Ki-67 水平与化疗前相比显著下降,提示 Ki-67 与乳腺癌的预后关系密切^[14]。本研究分析比较了两种不同 NAC 方案对 Ki-67 表达的影响。结果显示,NAC 前 EC-T 组 Ki-67 表达阳性率为 95.1%,TEC 组 Ki-67 表达阳性率为 89.1%,两组差异无统计学意义,而手术后 TEC 组 Ki-67 的表达阳性率低于 EC-T 组,两组差异有统计学意义($P=0.012$),验证了 NAC 可降低乳腺癌患者 Ki-67 的表达,本研究发现 TEC 化疗方案相对 EC-T 方案而言更能显著降低 Ki-67 表达阳性率,但两组患者的远期生存获益还在观察随访中,仍需进一步分析。

目前的共识认为蒽环类和紫杉类为基础的治疗可用于术前化疗^[15-17]。蒽环类药物是细胞周期非特异性药物,主要作用于细胞核内的 DNA,与 DNA 结合从而抑制核酸的合成和有丝分裂。多西他赛是一种紫杉醇类抗肿瘤药,可特异性作用于微小管 β 位点,与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白装配成稳定的微管,使细胞中微管聚合、稳定,抑制微管网重组,还可抑制其解聚,抑制肿瘤细胞的有丝分裂,进而干扰有丝分裂和分裂间期细胞所必需的微管网络而起到抗肿瘤作用。上述药物联合或序贯使用可有效干扰和抑制乳腺癌细胞的生长,降低肿瘤细胞的活力,进而杀灭肿瘤细胞,提高患者远、近期疗效。然而不同化疗方案应用局部晚期乳腺癌临床疗效有差异。本研究对比观察了 EC-T 方案与 TEC 方案在乳腺癌 NAC 中的近期疗效。以蒽环类为基础联合紫杉类的 TEC 三联方案有效率(79.2%),同以蒽环类为基础序贯紫杉类的 EC-T 方案的有效率(80.3%)相近。TEC 组 pCR 率(10.9%)高于 EC-T 组的 pCR 率(6.6%),但两组差异无统计学意义($P=0.357$)。表明两个方案相比,近期疗效相似,而远期疗效还需在随后的观察随访中继续比较。

综上所述,在乳腺癌 NAC 中,EC-T 方案和 TEC 方案相比较,近期疗效无明显差异;在降低 Ki-67 表达方面,两组相比差异有统计学意义,与 EC-T 方案相比,TEC 方案更能显著降低 Ki-67 表达阳性率,这可能会促进乳腺癌患者的临床远期生存获益。

[参考资料]

[1] Seneviratne S, Campbell I, Scott N, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy: is it a factor for ethnic differences in breast cancer outcomes in New Zealand[J]. Breast, 2015, 24(1):62-67

[2] Dodiya HG, Brahmabhatt AP, Khatri PK, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: A pilot-observational study[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(3): 612-616

[3] Chatterjee A, Erban JK. Neoadjuvant therapy for treatment of breast cancer: the way forward, or simply a convenient option for patients[J]. Gland Surg, 2017, 6(1): 119-124

[4] Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m² and nab-paclitaxel 150 mg/m² compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer. Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69)[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 163(3): 495-506

[5] 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

[6] Mannell, A. The role of Ki-67 in breast cancer[J]. S Afr J Surg, 2016, 54(2): 10-13

[7] Abubakar M, Orr N, Daley F, et al. Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8 088 patients from 10 study groups[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 104

[8] Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase 2 study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)[J]. Eur J Cancer, 2017, 76(1): 60-67

[9] 朱伟良,谈 炎,王旭芬,等. Ki-67 在乳腺癌各亚型中的表达及意义[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5): 347-351

[10] Rastogi P, Wickerham DL, Geyer CE Jr, et al. Milestone clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)[J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(1): p7

[11] Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): CD005002

[12] Moon HG, Im SA, Han W, et al. Estrogen receptor status confers a distinct pattern of response to neoadjuvant chemotherapy: implications for optimal durations of therapy: distinct patterns of response according to ER expression[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(3): 1133-1140

[13] 李志华,雷秋模,瞿 伟,等. 进展期乳腺癌蒽环类新辅助化疗效果的预测因素分析[J]. 广东医学, 2014, 35(22): 3498-3501

[14] Acs B, Zambo V, Vizkeleti L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer

[9] Ahn J, Jorgensen AY, Bohl DD, et al. Neuroforaminal bone growth following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion with BMP: A computed tomographic analysis[J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(6):754-758

[10] Quraishi NA, Konig M, Booker SJ, et al. Access related complications in anterior lumbar surgery performed by spinal surgeons[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(Suppl 1):16-20

[11] Kornblum MB, Fischgrund JS, Herkowitz HN, et al. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective long-term study comparing fusion and pseudarthrosis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(7): 726-733

[12] Videbaek TS, Christensen FB, Soegaard R, et al. Circumferential fusion improves outcome in comparison with instrumented posterolateral fusion: long-term results of a randomized clinical trial[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(25):2875-2880

[13] Yao Q, Cohen JR, Buser Z, et al. Analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in the treatment of lumbar degenerative spondylolisthesis [J]. *Global Spine J*, 2016, 6(8):749-755

[14] Vaidya R. Transforaminal interbody fusion and the “off label” use of recombinant human bone morphogenetic protein-2[J]. *Spine J*, 2009, 9(8):667-669

[15] Rihn JA, Makda J, Hong J, et al. The use of rhBMP-2 in single-level transforaminal lumbar interbody fusion: a clinical and radiographic analysis[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(11):1629-1636

[16] Wong DA, Kumar A, Jatana S, et al. Neurologic impairment from ectopic bone in the lumbar canal: a potential complication of off-label PLIF/TLIF use of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)[J]. *Spine J*, 2008, 8(6):1011-1018

[17] Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned[J]. *Spine J*, 2011, 11(6):471-491

[18] Boden SD, Martin GJ, Horton WC, et al. Laparoscopic anterior spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a titanium interbody threaded cage[J]. *J Spinal Disord*, 1998, 11(2):95-101

[19] Crandall DG, Revella J, Patterson J, et al. Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease-part 2: BMP dosage-related complications and long-term outcomes in 509 patients [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(13):1137-1145

[20] Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. Clinical sequelae after rhBMP-2 use in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. *Spine J*, 2013, 13(9):1118-1125

[21] Knippenberg M, Helder MN, Zandieh Doulabi B, et al. Osteogenesis versus chondrogenesis by BMP-2 and BMP-7 in adipose stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(3):902-908

[22] Otsuka E, Notoya M, Hagiwara H. Treatment of myoblastic C2C12 cells with BMP-2 stimulates vitamin D-induced formation of osteoclasts[J]. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(1): 72-77

[23] Hou Y, Yuan W. Influences of disc degeneration and bone mineral density on the structural properties of lumbar end plates[J]. *Spine J*, 2012, 12(3):249-256

[24] Siddiqui MM, Sta Ana AR, Yeo W, et al. Bone morphogenic protein is a viable adjunct for fusion in minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion [J]. *Asian Spine J*, 2016, 10(6):1091-1099

[25] Zhang X, Zhang Z, Shen G, et al. Enhanced osteogenic activity and anti-inflammatory properties of Lenti-BMP-2-loaded TiO(2) nanotube layers fabricated by lyophilization following trehalose addition[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:429-439

[收稿日期] 2017-03-17

(上接第 1187 页)

patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 20

[15] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer: The Randomized Clinical FinXX Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 793-800

[16] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Pre-operative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 5108-5116

[17] Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35):3948-3958

[收稿日期] 2017-03-13