

紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效研究

张岭, 王珏, 陈锐, 谢菲, 尤赛男, 查小明*

南京医科大学第一附属医院乳腺病科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:比较表柔比星序贯紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇在人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor, HER2)阴性乳腺癌新辅助化疗中的临床疗效和安全性,为临床药物选择提供指导。方法:分析本院2015年12月—2017年4月初诊浸润性乳腺癌女性患者75例,37例采用表柔比星序贯紫杉醇方案化疗分为A组;38例采用表柔比星序贯白蛋白结合型紫杉醇方案化疗分为B组,分析新辅助化疗前、新辅助化疗第5周期前、手术前患者乳腺核磁(平扫+增强 3.0T)结果变化,并于8周期化疗后行手术治疗,以进一步评价2组患者的近期疗效和不良反应发生率。结果:2组总缓解率分别为78.38%和76.32%,差异无统计学意义($P > 0.05$);2组病理完全缓解率(pathological completely response, pCR)分别为5.41%和21.05%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。亚组分析显示,2组激素受体(hormone receptors, HR)阳性pCR率,A组4.17%稍小于B组13.79%($P > 0.05$),三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的pCR率,A组7.69%小于B组44.44%($P > 0.05$);2组不良反应发生率分别为54.05%和52.63%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:紫杉醇与白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中总缓解率和安全性相似,患者均可获益;与HR阳性患者相比,紫杉醇白蛋白结合型紫杉醇在数值上明显提高患者的pCR率(44.44% $>$ 7.69%),虽 $P > 0.05$,但揭示了白蛋白结合型紫杉醇增加新辅助化疗中三阴性乳腺癌患者的pCR率的趋势,可以推测,白蛋白结合型紫杉醇可能会取得更好获益,当然此推测需要后续实验进一步证实。

[关键词] 紫杉醇;白蛋白结合型紫杉醇;HER2;阴性乳腺癌;新辅助化疗

[中图分类号] R373.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)06-807-05

doi:10.7655/NYDXBNS20180618

乳腺癌是中国女性发病率最高的恶性肿瘤,年龄标准化发生率为21.6/100 000,城市地区发病率为农村地区的2倍^[1]。中低收入国家,乳腺癌发病率每年增加5%,因此治疗乳腺癌成为迫切的公共卫生问题之一^[2]。目前乳腺癌的治疗模式由传统的手术治疗转向全身性治疗和局部治疗相结合的个体化综合治疗模式。部分患者就诊时处于局部晚期,例如肿块较大(>3 cm)或者伴有腋窝淋巴结转移,或者患者穿刺病理免疫组化诊断为三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor, HER2)过表达性乳腺癌。新辅助化疗在乳腺癌治疗中应用广泛^[3],主要得益于新辅助化疗的以下优点:提高局部晚期乳腺癌手术切除率及保乳手术

率、评价化疗药物疗效、消除全身微小转移灶等^[4]。新辅助化疗后是否获得病理完全缓解(pathology completely response, pCR)与患者最终的无病生存期和总体生存率相关,是衡量乳腺癌新辅助化疗效果的重要指标^[5]。因此,寻找合适的化疗方案,取得更高的pCR率,提高患者预后和生存,成为目前乳腺癌新辅助化疗最主要的研究目标。据研究显示,同时包含蒽环和紫杉类药物的化疗方案,比单用蒽环或者紫杉类药物能取得更好的pCR率^[6]。BCIRG005研究显示AC-T与TAC在化疗疗效上并无明显差异,但序贯疗法的血液学不良反应显著低于联合组,因此对于高危患者常规推荐AC-T的化疗方案^[7]。美国NCCN(National Comprehensive Cancer Network)指南(2017年1版)、中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)也都把剂量密集蒽环序贯紫杉类药物化疗方案作为乳腺癌新辅助化疗的推荐方案。

上世纪90年代紫杉醇(paclitaxel)开始应用于

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81302305)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: njzhaxm@njmu.edu.cn

临床,通过诱导和促进细胞周期中微管蛋白聚合,促进其维持稳定,抑制其解聚,从而抑制细胞有丝分裂中纺锤体和纺锤丝的形成,导致有丝分裂的异常和停止,诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用,从而奠定了紫杉类药物在乳腺癌化疗中的地位,表柔比星(epirubicin)联合紫杉类药物为目前乳腺癌的主要新辅助化疗方案。传统的溶剂型紫杉醇多以无水乙醇或者蓖麻油作为溶剂,导致紫杉醇的靶向作用差、药物转运效率低、组织利用低,也引起了很多不良反应,比如过敏反应、神经毒性以及血液中的小微粒,影响了药物疗效^[8]。与其相比,白蛋白结合型紫杉醇(albumin-bound paclitaxel, Nab-T)是采用纳米技术制成的,以人体内固有白蛋白为载体,无需溶剂的靶向化疗药物,经胞吞转运运输,更快速地穿过内皮细胞层,表现出更大的组织穿透力^[9-10]。根据临床前模型,肿瘤内递送和保留使得瘤内药物浓度增加33%^[9]。白蛋白结合型紫杉醇具有更高的药物浓度和肿瘤选择性,从而获得更好疗效和更小的不良反应。溶剂型紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇在临床中都比较常见,但是关于两者药物疗效和安全性在剂量密集型化疗方案中的对比甚少。为了排除针对HER2阳性患者抗HER2治疗对化疗疗效评估的影响^[1],本研究主要通过分析比较表柔比星序贯紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇在HER2阴性乳腺癌新辅助化疗中的临床疗效和安全性,对比紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的区别,以寻找合适的个体化治疗方案。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾分析本院2015年12月—2017年4月初诊的女性乳腺癌患者,按照以下标准入组:原发乳腺肿块经粗针穿刺确诊为浸润性乳腺癌;肿块较大(>3 cm)或者伴有腋窝淋巴结转移或者TNBC;患者无严重基础性疾病;肝肾功能均正常;无其他恶性肿瘤病史及远处转移;预计生存期大于12个月;未孕;免疫组化提示HER2(+)或者FISH检测提示HER2基因未扩增。共入组75例,按照紫杉类药物的选择分为A组和B组。

A组年龄30~68岁,平均(50.76 ± 9.84)岁;未绝经22例,绝经15例;病理中浸润性导管癌31例,浸润性小叶癌6例;激素受体(hormone receptors, HR)阳性24例, TNBC 13例;腋窝淋巴结转移21例,淋巴结未转移16例;2期乳腺癌29例,3期乳腺癌7例,4

期乳腺癌1例。

B组年龄30~69岁,平均(50.05 ± 11.34)岁;未绝经26例,绝经12例;病理中浸润性导管癌33例,浸润性小叶癌5例;HR阳性29例, TNBC 9例;腋窝淋巴结转移23例,淋巴结未转移15例;2期乳腺癌28例,3期乳腺癌10例,无4期乳腺癌患者。将2组乳腺癌患者的一般资料进行比较,结果无明显区别($P > 0.05$),组间具有良好的可比性。

1.2 方法

1.2.1 化疗药物

A组:采用剂量密集蒽环序贯紫杉(EC→T)方案进行化疗,第1~4周期于化疗当天静脉滴注表柔比星75 mg/m²、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)600 mg/m²,第5~8周期于化疗当天静脉滴注紫杉醇175 mg/m²。

B组:采用剂量密集蒽环联合环磷酰胺序贯白蛋白结合型紫杉醇(EC→Nab-T)方案进行化疗,第1~4周期于化疗当天静脉滴注表柔比星75 mg/m²、CTX600 mg/m²,第5~8周期于化疗当天静脉滴注白蛋白结合型紫杉醇260 mg/m²。两组均以14 d为1周期,共完成8次化疗后采用相应的手术治疗,标本送检病理。

1.2.2 辅助药物

每周期紫杉醇静脉滴注前予以地塞米松7.5 mg口服预防过敏反应,静脉滴注化疗药物前予以护胃止吐治疗,化疗药物使用前予以预防保肝治疗,化疗结束1周予以复查血常规,骨髓抑制(中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$ 或者白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$)的患者予以重组人粒细胞刺激因子升白治疗,至血常规恢复正常;化疗过程中一旦发生IV度骨髓抑制(中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 或者白细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$),后续每周期化疗后均需预防性地使用重组人粒细胞刺激因子,避免IV度骨髓抑制的再次发生^[11]。

1.2.3 疗效评价标准

新辅助化疗前、新辅助化疗第5周期前、手术前分别行乳腺核磁共振(MR平扫+增强 3.0T)检查,记录患者肿块大小及腋窝淋巴结变化情况,用于手术前化疗疗效的临床评价。

近期疗效评价采用实体肿瘤评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版,疗效评价标准分为:完全缓解(complete response, CR):所有靶病灶完全消失;部分缓解(partial response, PR):肿瘤病灶最长径之和与基线状态相比至少缩小30%;疾病进展(progressive disease,

PD):靶病灶最长径之和与基线状态相比增加20%,或者出现一个或多个新发病灶;疾病稳定(stable disease, SD):介于部分缓解和疾病进展之间。总缓解率(overall response rate, ORR):经过治疗CR+PR患者总数占总可评价病例数的比例。

pCR定义为:新辅助化疗后手术标本中,乳腺肿块和腋窝淋巴结内不存在浸润性癌和原位癌,即ypT0 ypN0。

1.2.4 不良反应

此次回顾分析显示,我院乳腺癌新辅助化疗常见的不良反应主要包括发热性中性粒细胞减少、呕吐、恶心、过敏、骨髓抑制、口腔黏膜炎、尿路感染以及外周神经病变;根据常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)中文4.03版对不良反应进行分级统计。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0统计软件,比较四格表资料的卡方检验。亚组分析中,因病例量数量较少,针对TNBC患者的分析采用Fisher精确概率法计算P值。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗疗效分析

A组新辅助化疗手术后病理显示,pCR有2例,pPR有27例,总缓解率为78.38%;B组新辅助化疗手术后病理显示,pCR有8例,pPR有21例,总缓解率为76.32%;2组的总缓解率几乎相等,差异无统计

学意义($P > 0.05$);2组中,所有患者在新辅助化疗过程中均无疾病进展(表1)。

A组新辅助化疗后,cCR有3例,术后病理证实pCR有2例,pCR率为5.41%;B组新辅助化疗后,cCR有8例,术后病理证实都为pCR,pCR率为21.05%,差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 化疗疗效分析 [n(%)]

预后	A组(n=37)	B组(n=38)	P值
CR			
cCR	3(8.11)	8(21.05)	>0.05
pCR	2(5.41)	8(21.05)	>0.05
PR			
cPR	26(70.27)	21(55.26)	>0.05
pPR	27(72.97)	21(55.26)	>0.05
SD	8(21.62)	9(23.68)	>0.05
PD	0(0)	0(0)	>0.05
pCR+pPR	29(78.38)	29(76.32)	>0.05

亚组分析中,A组HR阳性的患者24例,其中pCR有1例,pCR率为4.17%;B组HR阳性患者29例,其中pCR有4例,pCR率为13.79%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A组TNBC 13例,pCR有1例,病理完全缓解率为7.69%;B组TNBC 9例,pCR有4例,病理完全缓解率为44.44%,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

整体分析2组患者,HR阳性患者手术前乳腺核磁评估cCR 6例,其中1例病理报告中仍有恶性成分,pCR 5例;TNBC患者手术前乳腺核磁评估cCR患者5例,术后病理报告评估均为pCR(表2)。

表2 亚组分析

组别	A组[n(%)]		B组[n(%)]		P值	cCR(例)	pCR(例)
	pCR	未达pCR	pCR	未达pCR			
HR阳性	1(4.17)	23(95.83)	4(13.79)	25(86.21)	>0.05	6	5
TNBC	1(7.69)	12(92.31)	4(44.44)	5(55.56)	>0.05	5	5
共计	2(5.41)	35(94.59)	8(21.05)	30(78.95)	>0.05	11	10

2.2 不良反应的比较

A组化疗过程中口服地塞米松常规预防过敏反应,B组化疗过程中无抗过敏处理,2组均未发生严重过敏反应;2组均可见骨髓抑制,A组IV度骨髓抑制4例,发生率为10.81%,B组IV度骨髓抑制5例,发生率为13.16%,均发生在前4次化疗周期中,均需要常规使用重组人粒细胞刺激因子支持。A组不良反应20例,发生率为54.05%;B组不良反应20例,发生率为52.63%,差异无统计学意义($P > 0.05$),分别

比较骨髓抑制、外周神经病变、胃肠道反应及过敏等常见不良反应在2组中的发生率,差异也无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

3 讨论

随着乳腺癌诊疗规范的发展,目前对乳腺癌新辅助化疗的呼声高涨,尤其在治疗局部晚期乳腺癌患者时,越来越多的专家优先考虑新辅助化疗。研究显示,蒽环联合紫杉类药物在乳腺癌的化疗中能

表3 不良反应分析

(n,%)

不良反应	A组			B组			P值
	Ⅲ级	Ⅳ级	发生率(%)	Ⅲ级	Ⅳ级	发生率(%)	
发热性中性粒细胞减少	9	0	24.32	11	0	28.95	>0.05
呕吐	2	0	5.41	3	0	7.89	>0.05
恶心	4	0	10.81	6	0	15.79	>0.05
过敏	5	0	13.51	2	0	5.26	>0.05
骨髓抑制	11	4	29.73	8	5	21.05	>0.05
口腔黏膜炎	2	0	5.41	3	0	7.89	>0.05
尿路感染	1	0	2.70	2	0	5.26	>0.05
外周神经病变	2	1	8.11	5	0	13.16	>0.05
总体			54.05			52.63	>0.05

获得较大收益^[6]。在新辅助化疗中两种药物的序贯使用可以获得以下优点:消灭微小转移灶;增加局部晚期乳腺癌手术切除率和保乳率;避免肿瘤耐药细胞株的形成^[12]。

此次研究显示,在HER2阴性乳腺癌中,A组总缓解率(78.38%)与B组(76.32%)相似,且2组患者在化疗过程中均无疾病进展,两者之间并无统计学差异,提示乳腺癌患者使用表柔比星序贯紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇均能有较大的化疗获益,能有效控制病情发展。其他研究也证实了表柔比星序贯紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇在乳腺癌新辅助治疗中都能取得较好疗效^[6]。

Geparsepto Ⅲ期临床试验显示:白蛋白结合型紫杉醇可显著提高pCR率($P=0.002$)^[13]。本研究中,A组pCR率(5.41%)低于B组pCR率(21.05%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。可能与本研究样本量较少、人种、化疗周期不同有关,即本研究不同于Geparsepto Ⅲ期临床试验中的单周化疗方案而采用双周化疗方案。

亚组分析可见,对于HR阳性的乳腺癌患者,A组的pCR率(4.17%)略低于B组(13.79%), $P>0.05$;对于TNBC亚组,A组的pCR率(7.69%)在数字上低于B组(44.44%), $P>0.05$,但尚未见统计学差异。然而Geparsepto研究中,相比溶剂型紫杉醇,白蛋白紫杉醇能为TNBC亚组患者带来更高pCR率。与Geparsepto Ⅲ期临床试验相比,本研究中A组TNBC患者13例,B组TNBC患者9例,总样本22例,样本数量较少,虽 $P>0.05$,但是有限的样本量明显揭示了白蛋白结合型紫杉醇比普通紫杉醇增加新辅助化疗中TNBC患者pCR率的趋势;从趋势中我们推测,对于TNBC患者,白蛋白结合型紫杉醇可能会获得更好的化疗效果,当然这需要后续实验进一步证

实;而对于HR阳性的乳腺癌患者,考虑紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇2种药物的价格差距,选择紫杉醇药物化疗,既保证了相似的化疗收益,也取得较好的经济效益。

乳腺MR是评价乳腺癌新辅助化疗疗效的较好影像学检查^[14]。在A组和B组中,乳腺MR评估化疗效果中,cCR共有11例,手术后病理评估化疗效果pCR 10例,重合性达90.91%,这一结果与该实验结果相同,验证了乳腺MR在乳腺癌新辅助化疗疗效评价中不可替代的作用。此外,在TNBC患者中,乳腺MR评估cCR患者5例,术后病理报告pCR患者5例,重合性高达100%,即在TNBC患者中,乳腺MR评估为CR的患者均达到pCR,由此可以得出,针对TNBC患者,乳腺MR对新辅助化疗的评估可能预测患者是否获得pCR。

本研究中,由于针对骨髓抑制患者的预防性升白治疗,2组患者仅在前4次蒽环类药物化疗周期中发生Ⅳ度骨髓抑制。与其他研究相比发生率较低,可能和预防性升白治疗有关,可能与化疗周期的不同有关,也可能与入组病例量较少有关^[15]。外周神经病变在A组发生率(8.11%)略小于B组的发生率(13.16%),差异无统计学意义,与实验报道白蛋白结合型紫杉醇组显著高于紫杉醇组存在差距,可能和入组患者数量较少、亚洲人种差异、化疗周期(双周vs.单周、双周vs.3周)有关^[15]。骨髓抑制、胃肠道反应及过敏等常见不良反应,A组发生率为54.05%,B组的发生率为52.63%,两组之间并没有统计学差异($P>0.05$)。与溶剂型紫杉醇相比,虽然白蛋白结合型紫杉醇化疗中未使用抗过敏药物,但并未增加过敏反应的发生率。综上,本文认为溶剂型紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中均具有较高的安全性,既能保证化疗获益,

又能维持化疗期间较好的生活质量,但在溶剂型紫杉醇使用中注意过敏反应的发生,预防使用抗过敏药物,如地塞米松、组胺受体阻滞剂等。

本研究也存在一些不足:回顾性分析,入组可能存在偏倚,入组的病例数较少;此外本研究未进行随访观察,未能明确获得pCR的患者是否比未获得pCR的患者有更好的生存和预后,有待进一步随访补充。

对于HR阳性HER2阴性的乳腺癌患者新辅助化疗时,紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇均可获得较高的化疗获益,且两者在化疗不良反应发生率上也并无差别,但紫杉醇具有较高的经济效益;对于TN-BC患者,白蛋白结合型紫杉醇是否比紫杉醇取得更好的pCR率,需后续实验进一步证实。

[参考文献]

[1] Fan L, Strasser-weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):e279-289

[2] Fairweather M, Jiang W, Keaying NL, et al. Morbidity of local therapy for locally advanced metastatic breast cancer: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER)-medicare registry[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(2):287-293

[3] 江泽飞,李健斌.精准医学时代乳腺外科十个热点问题思考[J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2016, 10(3):192-196

[4] Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, et al. Correction to: Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy - a systematic review on surgical outcomes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(1):13-15

[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] 刘 伟,李健斌,王 涛,等.蒽环类联合紫杉类方案在乳腺癌新辅助化疗中的有效性及安全性评价[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(3):228-232

[7] Eiermznn W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study

of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29):3877-3884

[8] 赵珊珊,张云鹤,李 静.白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇对乳腺癌疗效与安全性的meta分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(6):51-56

[9] Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4):1317-1324

[10] Chen N, Li Y, Ye Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nab-paclitaxel in patients with solid tumors: disposition kinetics and pharmacology distinct from solvent-based paclitaxel [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(10):1097-107

[11] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN guidelines insights: Breast cancer, version 1.2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4):433-451

[12] Derks MGM, Van De Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):2-3

[13] Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):345-356

[14] Evans A, Whelehan P, Thompson A, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer comparing interim ultrasound, shear wave elastography and MRI [J]. *Ultraschall Med*, 2017, doi:10.1055/s-0043-111589

[15] Ueno NT, Mamounas EP. Neoadjuvant nab-paclitaxel in the treatment of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(3):427-440

[收稿日期] 2017-12-23