

## 探讨 TP 与 TAC 方案对不同 BRCA1 表现型三阴性乳腺癌的临床疗效

陈晓越

(惠州市中心人民医院乳腺外科, 广东 惠州 516001)

**摘要:** 本研究旨在探讨多西他赛联合卡铂(TP)与多西他赛联合多柔比星与环磷酰胺(TAC)两种新辅助化疗对可手术三阴性乳腺癌的临床疗效以及 BRCA1 基因表达差异的疗效对比并进行探讨,选取 62 例三阴性乳腺癌患者作为研究对象,采用回顾性分析的方法,把入选病例分为 TP 组与 TAC 组,其中 TP 组患者采取多西他赛联合卡铂进行治疗,TAC 组患者接受多西他赛联合多柔比星与环磷酰胺进行治疗,对两组患者的临床疗效以及与 BRCA1 基因阴性表达患者的总生存期与无进展生存时间关系进行对比分析。结果表明 TP 组近期临床疗效显著好于 TAC 组,同时 TP 组毒副作用较轻且两组之间具有显著性差异( $P<0.05$ );BRCA1 表达为阴性的患者接受 TP 化疗生存期以及生存质量显著提高,因此本研究认为多西他赛联合卡铂化疗对三阴性乳腺癌的临床疗效较好且无严重不良反应,同时 BRCA1 阴性的患者效果显著好于阳性患者,值得临床推广。

**关键词:** 可手术三阴性乳腺癌; 多西他赛; 卡铂; 新辅助化疗

中图分类号:R737.9 文献标识码:A

## Clinical efficacy of TP and TAC chemotherapy on triple negative breast cancer with BRCA1 negative expression

CHEN Xiaoyue

(Department of Breast Surgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou516001, Guangdong, China)

**Abstract:** The purpose of this study was to investigate the clinical efficacy of docetaxel combined with carboplatin (TP) and docetaxel combined with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) for operable triple-negative breast cancer and compare the efficacy of differential BRCA1 gene expression. Sixty-two patients with triple-negative breast cancer were selected as study subjects, which were divided into TP group and TAC group by retrospective analysis. Docetaxel combined with carboplatin was used to treat TP group, TAC group received docetaxel combined with doxorubicin and cyclophosphamide for treatment. The clinical efficacy, and the relationship between overall survival and progression-free survival of patients with negative BRCA1 gene expression were compared. The results showed that the clinical efficacy of TP group was significantly better than that of TAC group and TP group had less toxic and side effects, there was a significant difference between the two groups ( $P<0.05$ ). Patients with BRCA1 negative were treated with TP chemotherapy for survival and survival quality is significantly improved. Therefore, this study believes that docetaxel combined with carboplatin chemotherapy has good clinical efficacy and no serious adverse reactions to triple-negative breast cancer. At the same time, patients with negative BRCA1 are more effective than positive patients and are worthy of clinical promotion.

**Key words:** surgical tri-negative breast cancer; docetaxel; carboplatin; neoadjuvant chemotherapy

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)主要是指患者体内孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)以及原癌基因 Her-2 检查均为阴性的一种特殊亚型的

乳腺癌,这类疾病在所有乳腺癌中发病率高达 21%,同时由于该疾病的侵袭性很强,其远处转移风险较高,导致患者在治疗后复发率极高,生存期急速下降,预后效果极差<sup>[1-2]</sup>,因此对于该疾病的治疗目前仍是研究热点,由于 TNBC 对于现有的靶向治疗以及内分泌治疗无效,故目前还没有特有的针对三阴性乳腺癌的治疗指南,临床上主要采用化疗作

为其主要治疗方法<sup>[3]</sup>,因此本研究旨在探讨 TP 与 TAC 两种新辅助化疗的临床疗效以及 BRCA1 基因表达差异,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月~2016 年 12 月在我院确诊并接受治疗的三阴性乳腺癌患者 62 例作为研究对象,纳入标准<sup>[4]</sup>:(1)经穿刺活检确诊为三阴性乳腺癌;(2)年龄<65 岁,无其他癌症病史,WHO 体力状态分级为 0~2 分;(3)肿物>2cm,经肝脏、肺部 CT 和全身核素骨显像均显示无远处转移;(4)所有患者及家属对本研究知情同意,并签署知情同意书;排除标准:(1)合并有严重的心、肝、肺、肾等重大器官疾病;(2)对研究中的使用的药物存在禁忌。采用回顾性分析的方法,把入选病例分为 TP 组与 TAC 组,每组 31 例,同时采用免疫组化的方法对患者肿瘤组织中的 BRCA1 基因进行检测,如下表 1 所示,对两组患者的年龄,临床分期,N 分期以及 BRCA1 基因进行比较分析,差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ),具有临床可比性。

表 1 两组患者的临床资料

病理参数	TP 组( $n=31$ )	TAC 组( $n=31$ )	$P$
年龄	43.19±3.12	45.01±2.82	0.679
N 分期			0.853
N <sub>0</sub>	7	8	
N <sub>1</sub>	9	10	
N <sub>2</sub>	15	13	
临床分期			0.933
IIb	5	7	
IIIa	18	15	
IIIb	8	9	
BRCA1			0.828
阴性	25	26	
阳性	6	5	

**1.2 方法** TP 组:多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>,卡铂 AUC = 6;TAC 组:多西他赛 75mg/m<sup>2</sup>,多柔比星 50mg/m<sup>2</sup>,环磷酰胺 500mg/m<sup>2</sup>,所有药物均采用静脉滴注,化疗前给予地塞米松和 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂来预防过敏以及消化道反应,TP 组给予适当水化利尿,同时所有患者化疗期间进行心电监护,治疗以 21 天为一周期,所有患者均给予 6 周期的治疗<sup>[5]</sup>。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效评价** 采用实体瘤治疗疗效评价标准

对乳腺原发病灶进行比较,评判标准如下:完全缓解(complete response, CR):所有 IE 病灶消失;部分缓解(partial response, PR):基线病灶最大径之和减少 30%以上;稳定(stabled disease, SD):基线病灶最大径之和有所减少但未达 PR 或有增加但未达 PD;进展(progressin disease, PD):基线病灶最大径之和增加 20%以上或出现新病灶;病理学完全缓解(pathological complete response, pCR):术后送检的乳腺组织及腋下淋巴结均仅有原位癌或无残留浸润性癌细胞。客观缓解率 ORR = CR+PR。

**1.3.2 毒副作用评价** 采用 WHO 抗肿瘤药物不良反应的分级标准对患者的不良反应进行评价,主要包括脱发、血液学、心脏、胃肠道、肝肾功能 5 项指标。

**1.3.3 BRCA1 基因表达** 对两组患者中 BRCA1 基因表达为阴性的患者进行跟踪随访,对两组患者的总生存期(overall survival, OS),无进展生存时间(progression free survival, PFS),中位 OS 以及中位 PFS 进行对比分析。

**1.4 统计学分析** 全部数据采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布者采用非参数检验,符合正态分布者采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,生存数据分析采用 Kaplan-Meier 法,均采用双侧检验,以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疗效评价** 对两组患者治疗后近期临床疗效进行对比分析,如下表 2 所示,TP 组患者 pCR 比例显著高于 TAC 组,且两组之间存在显著性差异( $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者的近期临床疗效比较(例,%)

临床疗效	TP 组( $n=31$ )	TAC 组( $n=31$ )	$\chi^2$	$P$
CR	5(16.13)	1(3.22)	2.952	0.086
PR	16(51.61)	15(48.39)	0.065	0.799
SD	2(6.45)	7(22.58)	3.249	0.071
PD	2(6.45)	7(22.58)	3.249	0.071
pCR	6(19.35)	1(3.22)	5.17	0.02
ORR	21(67.74)	16(51.61)	1.676	0.196

**2.2 毒副作用** 两组患者治疗后的毒副作用进行比较分析如表 3 所示,相比于 TP 组,TAC 组的脱

发、3~4 级血液学毒性以及肝功能损伤方面的发生率显著增高,而在 3~4 级胃肠道反应方面显著降低,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者在腹泻以及血小板减少方面不具有显著性差异 ( $P >$

0.05)。另外,在治疗中 TP 组有 4 例患者发生 1~2 级肾功能损伤,在经过输液以及利尿等措施后已恢复至正常,TAC 组中有例患者产生房性前期收缩,在经过对症治疗后均好转。

表 3 两组患者毒副反应表现

毒性表现	TP 组 (n=31)				TAC 组 (n=31)				$\chi^2$	P
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级		
血液学毒性										
血小板减少	3	5	3	2	3	4	1	0	4.230	0.103
中性粒细胞减少	4	5	6	5	9	10	2	0	18.349	0.000
血红蛋白减少	3	5	5	9	7	10	3	0	13.761	0.000
非血液学毒性										
恶心呕吐	4	10	1	2	3	4	5	10	16.644	0.000
腹泻	3	5	1	1	4	3	2	1	2.681	0.143
肝功能损伤	10	12	1	0	5	2	2	0	5.529	0.037
脱发	2	5	8	10	8	11	3	2	19.439	0.000

2.3 BRCA1 基因表达阴性患者的远期疗效 对两组患者中 BRCA1 表达为阴性的患者进行为期一年的跟踪随访,并进行生存曲线分析,结果表明,TP 组患者的中位 PFS 与中位 OS 分别为 10.17 月与 11.74 月,均明显高于 TAC 组的 8.03 月与 10.21 月,对两组患者的中位 PFS 以及中位 OS 进行比较分析,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 如下图 1 与图 2 所示。

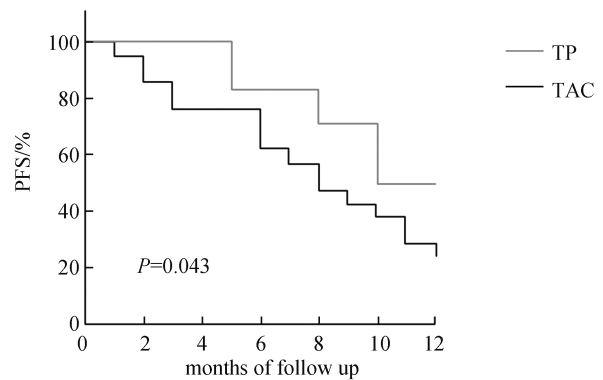


图 2 PFS 生存曲线

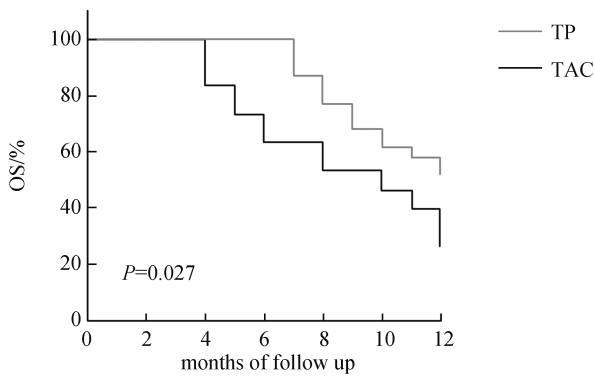


图 1 OS 生存曲线

生远处转移或局部复发,使得患者的 PFS 以及 OS 均较低<sup>[6-7]</sup>。目前,临床上主要采用化疗作为其主要的治疗手段,由于缺乏对 TNBC 治疗的指南,乳腺癌的化疗方式主要采用以蒽环类或紫杉醇类药物为基础进行治疗,但疗效一般,同时存在个体差异大,因此,寻找含铂类药物的化疗方案是当今重点研究课题<sup>[8]</sup>。

有研究表明,相比于蒽环类或紫杉醇类药物化疗后的 pCR 率仅为 19%-34%,TNBC 患者在经过铂类药物治疗后 pCR 率高达 23%-90%。由于该研究样本量小,铂类药物的临床疗效仍需进一步研究论证<sup>[9-10]</sup>。本次研究主要比较了含铂类药物的 TP 化疗方式与不含铂类药物的 TAC 化疗方式的近期临床疗效,结果表明,TP 组 pCR 为 19.35%,显著高于 TAC 组的 3.22%。两组患者化疗后的毒副作用方面比较发现,相比于 TP 组,TAC 组的脱发、3-4 级

### 3 讨 论

TNBC 由于激素受体为阴性,导致其分子靶点缺乏,因此,没有相对应的靶向治疗的药物,导致其治疗进程缓慢。另外,由于该疾病自身特殊的临床病理特征以及生物学行为,导致该疾病很早就会发

血液学毒性以及肝功能损伤方面的发生率显著增高,而在3-4级胃肠道反应方面较低。两组患者在腹泻以及血小板减少方面不具有显著性差异( $P > 0.05$ )。

BRCA1 是位于人体细胞核的第17号染色体上一种抑癌基因,全长81bp,含有23个外显子,为显性遗传<sup>[11]</sup>,越来越多的研究表明 TNBC 与 BRCA1 之间存在较强的相关性,主要是在 BRCA1 基因发生突变对断裂的 DNA 双链不能进行及时有效的修复,这就会导致 TNBC 的发生<sup>[12-13]</sup>。有报道称携带有 BRCA1 突变的女性,会比普通妇女患乳腺癌和卵巢癌的几率显著增加,同时发病年龄也提前较长时间。有相关研究表明,低水平的 BRCA1 可以增强对紫杉醇的抵抗,也对铂类药物更为敏感,当其处于正常或者高水平时,则完全相反<sup>[14-15]</sup>,在本研究中,我们对两组患者的 BRCA1 基因表达阴性的患者进行为期一年的跟踪随访,并进行生存曲线分析,结果表明 TP 组患者的中位 PFS 与中位 OS 分别为 10.17 月与 11.74 月,均明显高于 TAC 组的 8.03 月与 10.21 月,对两组患者的中位 PFS 以及中位 OS 进行比较分析,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这就表明 BRCA1 基因表达阴性的 TNBC 患者对含铂类药物更为敏感,生存时间更长,生存质量相对较高,这可能是由于 DNA 双链断裂的修复功能受损与 BRCA1 功能失活相关。

综上所述,TP 方案能有效的治疗 TNBC,且毒副作用较少,在经过相应的措施后均可耐受,同时明显延长 BRCA1 基因突变的 TNBC 患者的生存时间,提高生存质量。但由于本研究样本量较少,随访时间短,因此仍需大样本、多中心的临床试验进行证实。

#### 参考文献:

- [1] 边志杰, 杨彬. 紫杉醇脂质体联合表柔比星新辅助化疗三阴性乳腺癌临床疗效分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(2):104-8.
- [2] PAULMURUGAN R, BHETHANABOTLA R, MISHRA K, et al.

Folate receptor targeted polymeric micellar nanocarriers for delivery of orlistat as a repurposed drug against triple negative breast cancer. [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15 (2): 221-31.

- [3] 李林, 朱明智, 王芳, 等. 多西他赛联合卡铂方案在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(4):314-5.
- [4] 詹颖, 童远和, 陈志勇, 等. 吉西他滨联合顺铂与多西他赛联合顺铂在晚期三阴性乳腺癌化疗中的对比研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(17):67-9.
- [5] 姚和瑞, 游凯云, 汪颖, 等. CALGB 40603 研究分析: II/III 期三阴性乳腺癌新辅助化疗加用卡铂和/或贝伐单抗提高病理完全缓解率[J]. 循证医学, 2017, 17(3):140-5.
- [6] BISWAS T, EFIRD J T, PRASAD S, et al. Inflammatory TNBC breast cancer: demography and clinical outcome in a large cohort of patients with TNBC[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2016, 16(3): 212-6.
- [7] QIU J, XUE X, HU C, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis in triple-negative and non-triple negative breast cancer[J]. *J Cancer*, 2016, 7(2):167-73.
- [8] 陈燕玉, 周敏, 王旭祺, 等. 紫杉醇联合卡铂方案在三阴性乳腺癌新辅助化疗中的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(6): 401-3.
- [9] KUMAR P, AGGARWAL R. An overview of triple-negative breast cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(2):247-69.
- [10] HURVITZ S, MEAD M. Triple-negative breast cancer: advancements in characterization and treatment approach [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016, 28(1):59-69.
- [11] 朱明华, 阳泽龙, 胡朔枫, 等. 三阴性乳腺癌临床病理特征及其与预后的关系[J]. 空军医学杂志, 2015, 31(2):89-91.
- [12] 孙育红. 表柔比星和环磷酰胺联合紫杉醇周疗在三阴性乳腺癌化疗中的应用[J]. 中国医药指南, 2017, 15(5):36-7.
- [13] 陈红娜. 3 种不同新辅助化疗方案治疗三阴性乳腺癌疗效观察[J]. 河南医学研究, 2016, 25(1):122-3.
- [14] AGARWAL G, NANDA G, LAL P, et al. Outcomes of triple-negative breast cancers (TNBC) compared with non-TNBC: does the survival vary for all stages? [J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(6):1-11.
- [15] 李伟, 宋霆婷, 张海燕, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗三阴性和非三阴性乳腺癌的临床疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5):754-6.

(本文编辑:秦旭平)