

·临床研究·

Luminal B 型乳腺癌 TEC 新辅助化疗疗效及影响因素分析

黄雨¹,楼浩男²,涂刚¹(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科¹,血管外科²,重庆 400016)

摘要:目的 探讨 Luminal B 型乳腺癌 TEC 新辅助化疗的疗效及其影响因素。方法 对 2016 年 1 月~2018 年 6 月于我院行 4 次 TEC 方案新辅助化疗的 81 例 Luminal B 型乳腺癌患者的临床病理资料进行回顾性分析,分析临床病理特征及相关指标的改变与疗效的相关性。结果 4 周期新辅助化疗 pCR 率为 4.94%,临床疗效与临床分期存在统计学意义($P<0.05$),是否获得 pCR 与年龄、BMI、绝经状态、原发肿瘤大小、肿瘤部位、确诊时淋巴结状态、PR、P53、Ki67 均无统计学意义($P>0.05$)。而除去 4 例获得 pCR 的患者,剩余 77 例乳腺癌患者新辅助化疗前后 ER、PR 的表达状态、Ki67 指数的差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 临床分期晚的患者新辅助化疗疗效相对较差,Ki67 可能是乳腺癌新辅助化疗疗效的预测指标。

关键词:乳腺癌;Luminal B;新辅助化疗;病理完全缓解;影响因素

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.04.033

文章编号:1006-1959(2019)04-0104-03

Analysis of the Efficacy and Influencing Factors of Neoadjuvant Chemotherapy for Luminal B Breast Cancer

HUANG Yu¹,LOU Hao-nan²,TU Gang¹(Department of Endocrine and Breast Surgery¹,Department of Vascular Surgery²,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

Abstract:Objective To investigate the efficacy and influencing factors of neoadjuvant chemotherapy for Luminal B breast cancer. Methods The clinical medical records of 81 patients with Luminal B breast cancer who underwent 4 TEC regimen neoadjuvant chemotherapy in our hospital from January 2016 to June 2018 were retrospectively analyzed. The clinicopathological features and related indicators were analyzed. Correlation of efficacy. Results The pCR rate of neoadjuvant chemotherapy was 4.94%. The clinical efficacy and clinical stage were statistically significant ($P<0.05$). Whether pCR and age, BMI, menopausal status, primary tumor size, tumor location, and lymph node status at diagnosis were obtained. There were no significant differences in PR, P53 and Ki67 ($P>0.05$). Except for 4 patients with pCR, the expression of ER and PR and the Ki67 index of 77 patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy were statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Neoadjuvant chemotherapy is relatively ineffective in patients with late clinical stage. Ki67 may be a predictor of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

Key words:Breast neoplasms; Luminal B;Neoadjuvant chemotherapy;Pathological complete remission; Influencing factors

乳腺癌(breast cancer)是一类高度异质性的恶性肿瘤,即使是同一种分子分型在临床表现及治疗反应上均存在较大的差异。新辅助化疗在乳腺癌的应用日益广泛,可降低肿瘤分期,为患者争取手术机会并提高保乳手术的概率。更重要的是,新辅助化疗后获得病理完全缓解的患者,其预后更好^[1-3]。本研究旨在探讨 Luminal B 型乳腺癌患者接受新辅助化疗的疗效及其相关影响因素,为其治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 入选标准 ①单侧乳房发病;②经空心针穿刺初次确诊为浸润性乳腺癌(非特殊类型)并可获得完整免疫组化的患者;③肿瘤临床分期符合 AJCC 分期标准的 T₁₋₄N₀₋₃M₀,坚持按 TEC 方案新辅助化疗 4 周期,在第 4 次化疗后的 2~3 周内行手术治疗。

1.1.2 排除标准 符合以下任意一项者:炎性乳腺癌、初次确诊或术前检查发现远处转移、新辅助化疗同

时进行抗 Her-2 治疗、化疗前经麦默通活检或包块切除活检、不能按时接受化疗、合并其他系统恶性肿瘤和(或)既往有化疗史以及不能获得完整的临床资料的患者。

1.2 临床资料 收集 2016 年 1 月~2018 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院接受新辅助化疗的 Luminal B 型乳腺癌患者 81 例,均为女性,年龄 28~74 岁,平均年龄(49.63±9.42)岁,绝经状态、穿刺及手术病检及免疫组化资料齐全。

1.3 治疗方案 所有患者均经过胸部 X 片或 CT、腹部彩超、头颅 MRI、全身骨扫描排除远处转移,经查体、乳腺 B 超或乳腺 MRI、钼靶明确肿块大小及类型,对临床腋窝淋巴结阳性者进行淋巴结穿刺明确有无转移。化疗方案均为 TEC 方案(多西紫杉醇、表阿霉素、环磷酰胺联合使用)。

1.4 疗效评价标准 参照实体瘤疗效评价标准(RE-CIST)1.1 版:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)和稳定(SD)。总有效率(ORR)=CR+PR/总病例数×100%。pCR 定义为原发肿瘤及区域淋巴结经病检证实均未残留浸润性癌细胞,或仅残留原位癌成分。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件处理所有

作者简介:黄雨(1993.1-),女,江苏泰州人,硕士研究生,主要从事乳腺及甲状腺疾病的治疗

通讯作者:涂刚(1968.10-),男,重庆人,博士,教授,主要从事乳腺及甲状腺疾病的研究

数据,计数资料以($n, \%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗疗效 81 例患者均可评估临床疗效,其中 CR 4 例 (4.94%), PR 55 例 (67.90%), PD/SD 22 例 (27.16%), ORR 为 72.84%。81 例乳腺癌患者

新辅助化疗后 pCR 率为 4.94%(4/81), 通过临床病理特征比较, 临床分期与临床疗效差异具有统计学意义 ($P=0.031$); 而年龄、BMI、绝经状态、原发肿瘤大小、肿瘤部位、确诊时淋巴结状态、PR、p53、Ki67 与临床疗效及 pCR 与否比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 临床病理特征与新辅助化疗有效率的关系 (n)

临床病理特征	临床疗效			χ^2	P	病理完全缓解(pCR)	χ^2	P
	PD/SD	PR	CR					
n	22	55	4			4		
年龄(岁)				0.001	0.980		0.480	0.489
<50	12	31	1			1		
≥ 50	10	24	3			3		
BMI(kg/m ²)				1.429	0.490		1.287	0.525
<24	12	25	2			1		
24~27	9	22	2			2		
≥ 28	1	8	0			1		
绝经状态				0.447	0.504		0.000	1.000
已绝经	10	21	1			2		
未绝经	12	34	3			2		
肿瘤大小				5.866	0.118		1.473	0.689
T ₁	3	1	0			0		
T ₂	16	41	3			4		
T ₃	2	11	1			0		
T ₄	1	2	0			0		
肿瘤部位				0.897	0.925		1.641	0.801
内上象限	5	10	1			0		
内下象限	1	2	0			0		
外上象限	12	34	3			3		
外下象限	3	8	0			1		
中央区	1	1	0			0		
淋巴结状态				0.004	0.947			0.212*
有转移	17	44	2			2		
无转移	5	11	2			2		
分期				4.678	0.031		0.410	0.522
Ⅱ期	6	30	2			3		
Ⅲ期	16	25	2			1		
PR				0.799	0.372		0.000	1.000
<20%	11	22	1			2		
$\geq 20\%$	11	33	3			2		
Her-2				0.043	0.836		0.000	1.000
阴性	14	36	3			3		
阳性	8	19	1			1		
p53				0.062	0.803		1.617	0.203
<10%	10	24	1			0		
$\geq 10\%$	12	31	3			4		
Ki67				2.213	0.137			0.567*
<14%	8	11	1			0		
$\geq 14\%$	14	44	3			4		

注: * 为 Fisher 精确检验

2.2 新辅助化疗前后 ER、PR 变化比较 除去 4 例 pCR 患者,其余患者化疗前后 ER、PR 变化具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 新辅助化疗前后 ER、PR 变化比较(n)

项目	ER				PR			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++
新辅助化疗前	0	56	14	7	19	45	7	6
新辅助化疗后	8	45	11	13	38	29	8	2
χ^2	11.358				11.859			
P	0.010				0.008			

2.3 新辅助化疗前后 Ki67 指数变化比较 除去 4 例 pCR 患者,其余患者化疗后 Ki67 指数明显表达下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 新辅助化疗前后 Ki67 指数变化比较(n)

Ki67	≤15%	15%~30%	30%~45%	45%~60%	>60%
新辅助化疗前	24	34	8	6	5
新辅助化疗后	54	16	3	1	3

注: $\chi^2=24.363$, $P=0.000$

3 讨论

乳腺癌具有明显的异质性,不同的治疗方案疗效也不尽相同。本研究中 pCR 率为 4.94%,而有研究显示 Luminal 型乳腺癌新辅助化疗后 pCR 率为 6%~12%,>6 周期的化疗、4 种药物治疗、治疗周期为 16 周、序贯化疗均可提高 pCR 的概率^[4],而本研究仅纳入 4 周期 TEC 方案新辅助化疗,同时本研究样本量较小,均有可能导致 pCR 率低于文献报道。

本研究 81 例乳腺癌患者中临床分期为 II 期及 III 期的乳腺癌患者新辅助化疗后临床疗效存在差异,具有统计学意义($P<0.05$)。回顾本研究中经新辅助化疗后临床疗效评估为 SD/PD 的 22 例患者,其临床病理特征具有临床分期晚、Ki67 较高以及肿瘤组织学分级较高等特征,与文献报道基本相符^[5]。

ER/PR 的表达状态不仅是内分泌治疗的指导因素,还是评价乳腺癌预后的重要因素。本研究中新辅助化疗后 ER/PR 的表达状态较新辅助化疗前下降($P<0.05$),这可能与新辅助化疗影响了肿瘤细胞的增殖有关,但由于本研究样本量较小,仍期待多中心的大样本临床研究以提供可靠的依据。

本研究中,新辅助化疗后 Ki67 指数下降($P<0.05$)。Ki67 是一种与增殖细胞相关的核抗原,其功能与有丝分裂密切相关。Ki67 在细胞分裂的各个周期都是表达的,当 M 期结束后,大约 30 min Ki67 会很快降解,所以,处于 G₀ 期细胞是不表达 Ki67 的^[6],而化疗药物大部分是对肿瘤细胞的增殖进行抑制,从而诱导肿瘤细胞的凋亡,因此, Ki67 的变化率与新辅助化疗的疗效呈正相关^[7],与本研究结果符合。笔者认为 Ki67 可以作为评价新辅助化疗的指标,在新辅助化疗过程中,原发病灶缩小不明显时,可以再次进行核心穿刺以评估细胞增殖的状态,从而间接反映新辅助化疗的疗效。

综上所述,新辅助化疗后 Ki67 指数的下降可能预示着更好的化疗效果。但由于本研究样本量较小,仍需多中心大样本的临床研究来佐证。

参考文献:

- [1] Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(2): 246-252.
- [2] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275-1281.
- [3] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CT-NeoBC pooled analysis [J]. Lancet, 2014, 384(9938): 164-172.
- [4] Wu K, Yang Q, Liu Y, et al. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2014(12): 95.
- [5] Yu Y, Xiang H, He XM, et al. Predictive factors determining neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer—a single center experience [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2401-2406.
- [6] 梁文举, 王勤, 刘莹, 等. 过表达 α 2,3-唾液酸转移酶基因对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭能力的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20): 2039-2042.
- [7] 巩福玉. Ki67 在乳腺癌新辅助化疗中的疗效评价及预测价值 [D]. 安徽医科大学, 2014.

收稿日期: 2018-11-29; 修回日期: 2018-12-10

编辑/张建婷