

TCH 方案在 Her-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的临床疗效观察

王 敏 何劲松 陈伟财 王光明

摘要 目的 探讨 TCH(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗)方案在 Her-2 阳性乳腺癌新辅助治疗中的临床疗效。方法 对 21 例 Her-2 阳性乳腺癌(ⅡB 期~ⅢC 期)术前行 TCH 方案的新辅助治疗 4~6 个周期,评价临床疗效,并中位随访 2 年观察无病生存率及总生存率。结果 21 例患者中 CR 16 例(76.19%),其中达到 PCR 13 例(61.90%),PR 3 例(14.29%),SD 2 例(9.52%)。总有效率(CR+PR)达 90.48%,2 年的无病生存率为 95.23%,总生存率为 100%。结论 应用 TCH 方案行新辅助治疗可有效提高 Her-2 阳性乳腺癌患者的临床缓解率,使一部分患者获得保乳手术的机会,提高手术成功率,并改善患者的生存率。

关键词 乳腺癌 新辅助治疗 曲妥珠单抗 Her-2 阳性

Clinical Efficacy Observations of Neoadjuvant Therapy with TCH Regimen in Treatment of Her-2-overexpressing Breast Cancer. Wang Min, He Jinsong, Chen Weicai, Wang Xianming. Center of Breast Diseases, Second People's Hospital of Shenzhen First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong 518032, China

Abstract Objective To observe the clinical efficacy of neoadjuvant therapy with TCH regimen (Trastuzumab combined with docetaxel and carboplatin) in treatment of Her-2-overexpressing breast cancer. **Methods** Twenty one patients with Her-2(++) breast cancer (clinical stage II B-III C) received neoadjuvant therapy with TCH regimen 4-6 cycles before operation. Clinical effect and disease-free survival rate (DFS) and overall survival rate (OS) were observed and compared during mean 2 years follow-up. **Results** Among 21 patients after neoadjuvant therapy, 16 cases were complete remission (CR) (76.19%), 13 case had pathological complete response (PCR) (61.90%), 3 cases were partial remission (PR) (14.29%), and 2 cases were steady (SD) (9.52%). Total clinical response rate (CR+PR) was 90.48%. DFS of two years was 95.23%, and OS of two years was 100%. **Conclusion** Neoadjuvant therapy using TCH regimen can improve clinical remission rate and survival rate in Her-2-overexpressing breast cancer, and can obtain chance of breast-conserving surgery therapy and increase achievement ratio of surgery.

Key words Breast cancer; Neoadjuvant therapy; Trastuzumab; Her-2-overexpressing

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来发病率逐年增加。文献报道约 20%~25% 的乳腺癌患者呈表皮生长因子受体-2 (Her-2) 过表达,其生物行为恶性程度高,预后不良^[1]。在乳腺癌的综合治疗中,新辅助治疗正发挥着重要的作用,通过有效的术前治疗争取到保乳、缩小手术范围、使不可手术的变可手术,观察肿瘤对化疗药物敏感性、消灭全身微小转移灶,尽早的减低肿瘤细胞活力,减少远处播散机会。新辅助治疗后达到病理完全缓解 (PCR) 能有效提高无病生存率和总体生存率^[2]。笔者自 2008 年 5 月~2010 年 2 月,应用赫赛汀联合多西他赛和卡铂方

案对 21 例 Her-2 阳性乳腺癌患者行新辅助治疗,疗效满意,现报道如下。

资料与方法

1. 病例选择:2008 年 5 月~2010 年 2 月笔者所在科室术前经空芯针穿刺活检病理明确诊断乳腺癌 21 例,病理均为浸润性导管癌,免疫组化 ER(-)、PR(-)、Her-2(+++) 或 Her-2(++~+++)进一步行 FISH (+)。其中临床ⅡB 期 8 例,临床ⅢA 期 7 例,ⅢB 期 4 例,ⅢC 期 2 例。病人均为女性,年龄 31~56 岁,平均年龄 45.8 岁。新辅助治疗前行胸片、肝脏子宫双附件 B 超、全身骨扫描排除远处转移。血常规、肝肾功、心电图、心脏彩超判断治疗前一般状况。

2. 治疗方法:新辅助治疗采用 TCH 方案:多西他赛 75mg/m²,第 1 天;卡铂 AUC=6(500mg),第 1 天;每 3 周 1 个疗程。赫赛汀 2mg/kg(第 1 周:4mg/kg),每周 1 次,共 18 周,随后赫赛汀 6mg/kg,每 3 周 1 次,共使用 1 年。采用 21 天为 1 个疗程。应用多西他赛前给予口服地塞米松,常规给予粒细胞集

基金项目:深圳市科技和信息局重点项目(2008011004)

作者单位:518035 深圳市第二人民医院乳腺疾病诊疗中心

通讯作者:王光明,电子邮箱:wxm60@yahoo.com.cn

落刺激因子 G-CSF 支持。每次化疗前 30min 给予托烷司琼 5mg 静脉注射,以预防胃肠道反应。应用赫赛汀前给予行心脏彩超检查:左室射血分数(LVEF) $\geq 55\%$,治疗 4 周期后,达 PR 或 CR 继续治疗至 6 个疗程后手术。如评价达 SD 则停止新辅助治疗,即行手术治疗。

3. 疗效评价标准:以原发灶肿物的变化来衡量,肿物的测量用卡尺测出的数据,同时参考乳腺 B 超和 MRI 结果。新辅助治疗原发灶的疗效根据世界卫生组织(WHO1979)实体肿瘤疗效评价标准^[3]进行评估,分为完全缓解(CR);可触及的病变完全消失;局部缓解(PR):肿物缩小 50% 以上;疾病稳定(SD):肿物缩小不到 50% 或增大未超过 25%;疾病进展(PD):肿物增大 25% 以上或出现新的病变。其中 CR 又分为病理完全缓解(PCR)临床完全缓解(CCR),其中总有效率:CR + PR。治疗的毒性反应根据(WHO1979)常见毒性反应分级标准进行评估,分为 0 ~ IV 度。

4. 随访:所有患者术后均按期完成放疗、内分泌等其他治疗,并定期随访复查,观察无病生存率(DFS)及总生存率(OS)。

5. 统计学方法:数据分析采用 SPSS 11.0 统计软件进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效:21 例患者(除 2 例患者行 4 个疗程后手术)接受 6 个疗程的治疗,所有患者均可评价疗效。21 例中 CR 16 例(76.19%),其中达到 PCR 13 例(61.90%),PR 3 例(14.29%),总有效率达(CR + PR):90.48%。SD 2 例(9.52%),这 2 例患者行 4 次疗程后手术。

2. 手术情况:21 例患者中 12 例行乳腺癌改良根治术,5 例保乳 + 前哨淋巴结活检术(前哨淋巴结阴性),4 例行皮下腺体全切术 + I 期假体种植术。

3. 术后病理检查结果:新辅助治疗后临床观察有 19 例肿瘤完全缓解或部分缓解病人,术后病理检查示 13 例镜下乳腺未见癌残留,乳头、基底阴性,达到了 PCR。3 例镜下见大量坏死组织,周围见少量癌灶残留。其中 20 例腋下淋巴结未见转移癌,1 例腋下淋巴结见转移癌 1 枚(该例患者为疗效 SD,行 4 次新辅助治疗后手术)。

4. 不良反应:21 例患者未发生严重不良反应,主要为不同程度骨髓抑制,经(G-CSF)支持治疗后,白细胞恢复正常而继续治疗,其他不良反应如恶心、呕吐、脱发、皮疹、腹泻等,经过对症支持处理后均可较好的耐受。第 1 次输注曲妥珠单抗时出现发热的 4.76%(1/21),经对症处理后好转并继续用药,无严重的心脏并发症(表 1)。

表 1 毒性反应分析

毒性反应	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	发生率(%)
白细胞减少	0	10	8	2	1	100
恶心呕吐	18	3	0	0	0	14.3
腹泻	14	5	2	0	0	23.8
关节肌肉疼痛	17	3	1	0	0	19.1
脱发	8	7	6	0	0	61.9
周围神经炎	14	5	2	0	0	33.3
心率失常	20	1	0	0	0	0.05
过敏反应	21	0	0	0	0	0
肝功损害	20	1	0	0	0	0.05
肾功损害	21	0	0	0	0	0

5. 随访:所有病例均为浸润性导管癌,行保乳手术及腋窝淋巴结阳性患者给予放射治疗,激素受体阳性患者给予内分泌治疗,均中位随访 2 年,其中 1 例患者(III C 期)出现锁骨上淋巴结转移,余患者均未见复发转移,无病生存率达 95.23%,总生存率达 100%,目前所有患者仍在随访中。

讨 论

乳腺癌是一种全身性疾病,近年来通过对手术、化疗、放疗等组成的综合治疗方案的改进,其临床疗效有一定程度的提高,以往乳腺癌的治疗方案的选择主要根据病理类型,肿瘤大小及淋巴结转移的情况,随着基因组分析和临床数据的积累,目前认为乳腺癌是一组疾病,根据 ER、PR、Her-2 表达情况主要分以下 3 个亚型:Her-2 阳性型、基底细胞样型(三阴性)、luminal A、B 型(ER 阳性型),从而选择不同乳腺癌的治疗方案^[4]。

Her-2 属于表皮生长因子受体(EGFR)家庭中的一员,在 20% ~ 30% 乳腺癌患者中过表达。Her-2 阳性的乳腺癌患者肿瘤生长迅速,更有可能累及淋巴结,降低雌激素受体的表达并增加对内分泌治疗的耐受性,预后差。曲妥珠单抗是一种人源化的 Her-2 单克隆抗体,针对 Her-2 的靶向治疗使这类患者的预后已有所改善,同时曲妥珠单抗与化疗药物联合应用具有协同和相加作用。据文献报道曲妥珠单抗单一用药有效率为 15% ~ 20% 左右,与化疗联合应用较单一化疗有效率更高,缓解期更长^[5]。

常用的新辅助化疗方案很多,主要含蒽环类、紫杉类药物,为乳腺癌新辅助化疗开拓了新的前景。多西他赛是 20 世纪 90 年代出现的一种新的抗微管药物,稳定微管作用比紫杉醇大 2 倍,并能诱导微管束的装配,但不改变原丝数量,属于细胞周期特异性药物,能将细胞阻断于 M 期,对增殖细胞作用大于非增

殖细胞。它对晚期乳腺癌有显著的疗效,卡铂属于第二代铂类,其作用机制与顺铂相同,均以DNA为靶作用部位,铂原子与DNA链形成交链,阻断其复制和转录而发挥抗肿瘤作用^[6]。卡铂治疗乳腺癌的单药有效率为20%,多西他赛治疗乳腺癌的单药有效率为32%~58%,与卡铂联合用药的有效率为61.1%。

既往回顾性资料表明,Her-2阳性的患者采用含蒽环类化疗方案优于不含蒽环类方案,但考虑心脏毒性,曲妥珠单抗不应与蒽环类药物同时使用,AC序贯T+H(蒽环类+环磷酰胺序贯紫杉类+曲妥珠单抗)方案是Her-2阳性局部晚期乳腺癌常用的辅助治疗方案,BCIRG006试验提示,TCH(多西他赛+卡铂+赫赛汀)方案与AC序贯T+H方案相比,在改善患者无病生存期(DFS)方面具有相同疗效,且心脏毒性相对较小,充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)的发生率低,治疗周期缩短。新辅助治疗后PCR是提高乳腺癌长期生存率、降低局部复发率的独立预后因素,而新辅助治疗方案的选择直接关系到能否达到PCR效果。TCH方案是Her-2阳性局部晚期乳腺癌常用的辅助治疗方案,但尚未被NCCN纳入新辅助治疗的推荐方案,NCCN提示,凡推荐用于手术后辅助治疗的化疗方案都可用于术前化疗。

本临床研究采用TCH方案行新辅助治疗Her-2阳性的乳腺癌患者,有效率达90.48%,PCR率61.90%,与文献报道的30%~70%相近。随访到2011年2月,全组患者的1年生存率到100%,结果仍在随访中,以上的结果表明TCH方案在Her-2乳腺癌新辅助治疗中,近期疗效好,不良反应可以耐受,值得进一步扩大病例数进行长期的观察。

参考文献

- 1 Demonty G, Bernard - Marty C, Puglisi F, *et al.* Progress and new standards of care in the management of HER - 2 positive breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43:497 - 509
- 2 廖宁,张国淳,李学瑞,等.联合曲妥珠单抗的新辅助化疗方案用于HER-2阳性乳腺癌的Meta分析[J].*南方医科大学学报*,2009,29(5):943 - 945
- 3 孙燕. 内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2003:994 - 995
- 4 Razzak AR, Lin NU, Winer EP. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. *Breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy*[J]. *Breast Cancer*, 2008, 15:31 - 34
- 5 Eichler AF, Kuter I, Ryan P, *et al.* Survival in patients with brain metastases from breast cancer; the importance of HER - 2 status[J]. *Cancer*, 2008, 112(11):2359 - 2367
- 6 韩全乡.多西他赛联合THP在中晚期乳腺癌新辅助化疗中的应用[J].*医药论坛杂志*,2008,10(29):65 - 67

(收稿:2011-05-12)

(修回:2011-06-02)

黄芩苷对D-氨基半乳糖致大鼠急性肝衰竭的保护作用

申春燕 陈永平 阳 韬 陆小蒟 李春艳

摘要 目的 观察黄芩苷对大鼠急性肝衰竭的保护作用并探讨可能机制。方法 86只大鼠随机分为正常对照组、模型组和黄芩苷组,模型组和黄芩苷组再分为1、3、5、7天4个亚组。采用腹腔注射D-氨基半乳糖建立大鼠急性肝衰竭动物模型,黄芩苷组于造模后每隔12h腹腔注射黄芩苷(120mg/kg)1次。全自动生化仪检测血清ALT、AST和TBil水平;HE染色观察肝组织病理学变化;RT-PCR法检测肝组织Bax、Bcl-2、caspase-3 mRNA表达;蛋白免疫印迹法检测肝组织Bax、Bcl-2蛋白表达量。统计学处理采用方差分析。结果 黄芩苷组肝组织损伤程度明显轻于模型组。黄芩苷组大鼠各时间点血清ALT、AST、TBil水平较模型组明显降低($t=18.85, 15.63, 8.86; P$ 均 <0.01)。黄芩苷组肝组织Bax、Bcl-2、caspase-3 mRNA的表达趋势与模型组一致,随时间延长3天时达高峰,5、7天时逐渐降低,与模型组相比Bax、caspase-3 mRNA表达量明显降低($t=-55.51, -16.20; P$ 均 <0.01),Bcl-2 mRNA表达量较模型组升高($t=51.91, P<0.01$)。黄芩苷组Bax、Bcl-2蛋白表达趋势与模型组一致,Bax蛋白表达量较模型组明显降低($t=-21.32, P<0.01$),Bcl-2蛋白表达量较模型组明显升高($t=50.91, P<0.01$);黄芩苷组各时间点Bcl-2/Bax蛋白比率明显高于模型组($t=68.08, 58.11, 64.04, 17.50; P$ 均 <0.01)。结论 黄芩苷可以通过上调

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院感染科

通讯作者:陈永平,主任医师,电子信箱:ypchen106@yahoo.com.cn