

# 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 王先明

**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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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/m<sup>2</sup>,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:王先明,电子信箱: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<sup>[3]</sup>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):肿瘤缩小 50% 以上;疾病稳定(SD):肿瘤缩小不到 50% 或增大未超过 25%;疾病进展(PD):肿瘤增大 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  $\chi^2$  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)、luminalA、B 型(ER 阳性型),从而选择不同乳腺癌的治疗方案<sup>[4]</sup>。

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<sup>[5]</sup>。

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<sup>[6]</sup>。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 陆小筠 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