

## • 国外医学报道 •

## 三阴性乳腺癌患者的新辅助化疗疗效及生存分析

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)表达缺失的乳腺癌,约占乳腺癌的 20%~25%。由于缺乏相应受体不能进行内分泌及生物治疗,目前这类特殊类型乳腺癌的治疗仅限于化疗,但效果欠佳,患者的局部复发和远处转移率较高,预后较差。Liedtke 等在 2008 年第 8 期《临床肿瘤学杂志》上发表题为“Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer”的论著,报道了对 1118 例接受新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者的随访结果,并针对 TNBC 患者新辅助化疗完全病理缓解率高而预后差的现象进行了分析。这是迄今为止最大的一项探讨三阴性乳腺癌患者临床表型与新辅助化疗疗效和生存之间关系的研究。本文对其研究成果进行简要介绍。

1985 年至 2004 年间,共 1782 例 I~III 期乳腺癌患者在美国 M. D. Anderson 肿瘤中心接受新辅助化疗。其中,1118 例患者纳入该研究。纳入标准:(1)患者接受 1 周期以上的新辅助化疗且治疗有效;(2)患者临床及病理分期资料完整;(3)患者 ER、PR 和 HER-2 状态明确。剔除标准:(1)所患乳腺癌为异时性或同时性肿瘤;(2)在新辅助化疗前患者已接受过赫塞汀或贝伐单抗治疗。ER 和 PR 阳性定义为:免疫组化检测 $\geq 10\%$ 的癌细胞核染色;HER-2 阳性定义为:免疫组化检测(++)或者荧光原位杂交法检测呈阳性;TNBC 定义为:ER、PR 和 HER-2 均为阴性的肿瘤;完全病理缓解(pathologic complete response, pCR)定义为:在切除肿块或(和)淋巴结中未发现残余的浸润性癌细胞。

在 1118 例患者中,共有 255 例(23%)定义为 TNBC。TNBC 组患者的平均年龄(48 岁)较非 TNBC 组患者(50 岁)小( $P=0.002$ )。但 TNBC 在各个年龄组的比例并无差异。对比不同种族患者中 TNBC 所占的比例,显示非洲裔

美国人(32%)和拉美裔妇女(34%)患者的 TNBC 比例较白人(19%)高( $P = 0.000, P = 0.002$ )。此外, TNBC 在炎性乳腺癌患者和非炎性乳腺癌患者中的比例亦无差异。

新辅助化疗后, 共有 163 例(15%)患者获得 pCR。单变量分析显示, TNBC 患者的 pCR 率分别较 ER(+)/PR(-)/HER-2(-)、ER(+)/PR(+)/HER-2(-) 和 ER(+)/PR(+)/HER-2(+) 患者显著升高( $P < 0.000, P < 0.000, P = 0.007$ )。多变量分析显示, TNBC 患者组的 pCR 率(22%)显著高于非 TNBC 患者组(11%)(优势比为 1.53, 95% 可信区间为 1.03 ~ 2.26,  $P = 0.034$ )。进一步分析显示: TNBC 的高 pCR 率体现在接受氟脲嘧啶 + 多柔比星 + 环磷酰胺/氟脲嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺/多柔比星 + 环磷酰胺( $P = 0.000$ )以及每周 1 次或每 3 周 1 次紫杉醇(多西他赛)序贯氟脲嘧啶 + 多柔比星 + 环磷酰胺/紫杉醇(多西他赛)序贯氟脲嘧啶 + 表柔比星 + 环磷酰胺( $P = 0.007$ )方案治疗的患者中; 采用紫杉醇或多西他赛单药化疗的 TNBC 患者, 其 pCR 率同样较非 TNBC 患者高, 但两者差异无统计学意义, Liedtke 等认为可能与该类患者数量较少有关。

随访期间, 共发生 284 件疾病进展事件, 有 171 例患者死亡, 133 例患者仍然存活。TNBC 患者和非 TNBC 患者的平均随访时间分别为 2.9 年和 3.8 年。多变量分析显示, TNBC 患者组的 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)为 63%, 显著低于非 TNBC 患者组的 76%(风险比为 1.86, 95% 可信区间为 1.39 ~ 2.50,  $P < 0.000$ ); TNBC 患者组的 3 年总生存率(overall survival, OS)为 74%, 显著低于非 TNBC 患者组的 89%(风险比为 2.53, 95% 可信区间为 1.77 ~ 3.57,  $P < 0.000$ )。TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年 PFS 估计值分别为 81%、63% 和 61%; 非 TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年 PFS 估计值分别为 90%、76% 和 70%。TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年 OS 估计值分别为 90%、74% 和 64%; 非 TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年 OS 估计值分别为 97%、89% 和 81%。TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年疾病进展风险比估计值分别为 0.22、0.04 和 0.02; 非 TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年疾病进展风险比估计值分别为 0.10、0.05 和 0.03。TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年死亡风险比估计值分别为 0.14、0.07 和 0.03; 非 TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年死亡风险

比估计值分别为 0.04、0.05 和 0.05。TNBC 患者组和非 TNBC 患者组的疾病进展和死亡风险比估计曲线分别在 2.5 年和 4.5 年相交。TNBC 患者组的 1 年、3 年和 5 年疾病进展风险比分别为 1.4、1.0 和 0.9, 死亡风险比分别为 1.8、1.4 和 1.0。据此, 作者认为: 在术后前 3 年内, TNBC 患者较非 TNBC 患者的复发和死亡风险高; 之后, 两组患者的疾病进展风险比曲线趋近甚至相交, 提示非 TNBC 患者的复发和死亡高峰出现在术后的 4~6 年。

新辅助化疗后, 若获得 pCR, TNBC 和非 TNBC 患者的 OS 并无显著性差异(风险比为 1.7, 95% 可信区间为 0.7~4.2,  $P=0.240$ ); 但若仍有残余病灶(residual disease, RD), TNBC 患者的 OS 较非 TNBC 患者显著降低(风险比为 1.5, 95% 可信区间为 1.3~1.8,  $P<0.000$ )。针对 TNBC/RD 患者 OS 低于非 TNBC/RD 患者这一现象, 作者认为可能是因为: (1) TNBC 肿瘤本身具有提示预后差的特征, 如核分级高、内脏转移率高和无复发生存率低等; (2) TNBC 患者目前的全身性辅助治疗方式仅限于化疗, 而非 TNBC 患者除此之外, 还可能获益于内分泌治疗及生物治疗。同时, 作者认为这一现象也可解释之前相关的研究发现即 TNBC 患者的 pCR 率高、而远处转移率高且 OS 低。因为即使 TNBC 患者新辅助化疗后获得 pCR 的几率高, 但毕竟这部分患者所占的比例较低, 大多患者在新辅助化疗后仍有 RD, 所以总体上 TNBC 患者的生存率依旧较低。据此, 作者建议: TNBC 患者的化疗应采用第三代化疗药物, 以使患者尽可能获得 pCR, 从而提高 TNBC 患者的生存率。

同时, 作者还对比了不同受体状态患者的生存率, 发现 ER(+)/PR(-)/HER-2(-)、ER(-)/PR(+)/HER-2(-)、ER(+)/PR(+)/HER-2(-) 和 ER(+)/PR(+)/HER-2(+) 患者的 PFS 分别较 TNBC 患者高( $P=0.010$ ,  $P=0.037$ ,  $P<0.000$ ,  $P=0.029$ ); ER(+)/PR(-)/HER-2(-)、ER(+)/PR(+)/HER-2(-) 和 ER(+)/PR(+)/HER-2(+) 患者组的 OS 分别较 TNBC 患者高( $P=0.002$ ,  $P<0.000$ ,  $P=0.001$ )。这进一步提示: 在各型乳腺癌中, TNBC 的预后较差。

此外, 作者还根据复发转移的首发部位(内脏、骨和软组织)对复发转移患者进行分组分析, 发现 TNBC 患者发生内脏和软组织转移的几率较发生骨转移的几率显著升高( $P=0.027$ )。TNBC 患者的复发后生存率(postrecurrence survival, PRS)较非 TNBC 患者显著降低( $P<0.000$ ), 并且体现

在发生内脏转移( $P=0.001$ )和骨转移( $P=0.008$ )的患者中。

总之,该研究发现,与非 TNBC 患者相比, TNBC 患者更易获得 pCR,且获得 pCR 的患者预后较好。但是对 TNBC/RD 患者而言,术后前 3 年出现复发和死亡的风险较高。因此,应选用含紫杉类药物的第三代新辅助治疗方案对 TNBC 患者进行化疗,以使更多的患者获得 pCR,并且术后尤其是术后前 3 年应对患者进行密切的监测和随访。同时,必须尽快研发出针对 TNBC 的特异性药物,以进一步改善 TNBC 患者尤其是新辅助化疗后仍有 RD 者的生存状况。

(齐小伟 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2009-01-14)

(本文编辑:周艳)

齐小伟. 三阴性乳腺癌患者的新辅助化疗疗效及生存分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(1):109-112.