

新辅助化疗和辅助化疗治疗三阴性乳腺癌患者预后差异的回顾性研究

王姝姝 胡保全 齐晓伟 梁越洋 张毅

【摘要】 目的 对比三阴性乳腺癌患者接受新辅助化疗和辅助化疗后的预后差异。**方法** 本回顾性研究纳入 2009 年 1 月至 2012 年 12 月陆军军医大学附属西南医院乳腺外科收治的三阴性乳腺癌患者共 214 例,其中,行新辅助化疗 114 例,行辅助化疗 100 例。患者中位随访 78.0 个月(52.0~89.0 个月),用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存率比较采用 Log-rank 检验。**结果** 辅助化疗组患者的 DFS 为 65.8 个月(40.6~91.9 个月),新辅助化疗组为 62.1 个月(35.2~89.1 个月),2 组差异无统计学意义($\chi^2=0.507, P=0.476$);辅助化疗组患者的 OS 为 70.5 个月(45.1~96.0 个月),新辅助化疗组为 67.3 个月(43.9~91.1 个月),2 组差异也无统计学意义($\chi^2=1.587, P=0.208$)。在新辅助化疗组的 114 例患者中,达到 pCR 的人数为 21 例(18.4%),未达到 pCR 的人数为 93 例(81.6%)。pCR 组与非 pCR 组的年龄、淋巴结阳性数目、手术方式、T 分期和临床分期比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.137, 0.137, 0.037; Z=0.528, 0.468, P$ 均 >0.050)。pCR 组患者的 DFS 为 69.4 个月(50.4~88.3 个月),高于非 pCR 组的 54.7 个月(21.6~87.8 个月)($\chi^2=3.915, P=0.048$);pCR 组患者的中位 OS 为 69.4 个月(53.1~95.7 个月),也高于非 pCR 组的 63.8 个月(37.7~89.9 个月)($\chi^2=4.632, P=0.031$)。**结论** 在三阴性乳腺癌中,新辅助化疗的预后可能与辅助化疗相似,新辅助化疗后达到 pCR 的患者预后比未达到 pCR 患者好。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法, 辅助; 预后

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Prognosis of triple negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy versus adjuvant chemotherapy: a retrospective analysis Wang Shushu, Hu Baoquan, Qi Xiaowei, Liang Yueyang, Zhang Yi. Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Zhang Yi, Email: zy53810@163.com

【Abstract】 Objective To compare the prognosis of triple-negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy versus adjuvant chemotherapy. **Methods** This retrospective study involved 214 patients with triple negative breast cancer in the Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Army Medical University from January 2009 to December 2012. Among them, 114 patients received neoadjuvant chemotherapy and 100 patients received adjuvant chemotherapy. The patients were followed up for median 78.0 months (52.0–89.0 months). Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method. The survival rates were compared by Log-rank test. **Results** The DFS was 65.8 months (range: 40.6 to 91.9 months) in adjuvant chemotherapy group, 62.1 months (range: 35.2 to 89.1 months) in neoadjuvant chemotherapy group, indicating no significant difference ($\chi^2=0.507, P=0.476$). The OS was 70.5 months (45.1 to 96.0 months) in adjuvant chemotherapy group, and 67.3 months (43.9 to 91.1 months) in neoadjuvant chemotherapy group, indicating no significant difference ($\chi^2=1.587, P=0.208$). Among 114 patients

receiving neoadjuvant chemotherapy, 21 patients (18.4%) achieved pCR and 93 (81.6%) did not achieve pCR. There were significant differences in patient's age, N stage, surgical method, T stage and clinical stage between pCR group and non-pCR group ($\chi^2=0.137, 0.137, 0.037, Z=0.528, 0.468$, all $P>0.050$). The DFS in pCR group was 69.4 months (50.4–88.3 months), significantly higher than 54.7 months (21.6–87.8 months) in non-pCR group ($\chi^2=3.915, P=0.048$). The OS in pCR group was 69.4 months (53.1–95.7 months), significantly higher than 63.8 months (37.7–89.9 months) in non-pCR group ($\chi^2=4.632, P=0.031$). **Conclusions** In triple negative breast cancer, the prognosis of patients receiving neoadjuvant chemotherapy may be similar to that of patients receiving adjuvant chemotherapy. The prognosis of patients achieving pCR after neoadjuvant chemotherapy is better than that of patients without pCR.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy, Adjuvant; Prognosis

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,三阴性乳腺癌是其恶性程度较高的一种亚型。由于 ER、PR 及 HER-2 表达均阴性,因此缺乏特异性的治疗靶点,预后差,易出现早期复发和转移^[1]。已有研究发现:三阴性乳腺癌的复发高峰在初始治疗后的 3 年内,而死亡大多发生在诊断后的前 5 年,之后风险则呈显著下降趋势^[2-3]。并且,三阴性乳腺癌患者复发或者转移后的生存时间也比其他类型要短^[4]。三阴性乳腺癌不能给予内分泌治疗和靶向治疗,因此,化疗成为其重要的治疗手段。

新辅助化疗是指在恶性肿瘤手术或放射治疗前给予的全身性化疗。新辅助化疗可以降低肿瘤分期,使不能手术的乳腺癌能够手术切除,同时还可以增加保留乳房率^[5-6]。并且,越来越多的研究还表明:三阴性乳腺癌比其他亚型的乳腺癌具有更高的化学敏感性,新辅助化疗后更容易达到 pCR^[7-8]。然而,新辅助化疗后的较好疗效是否能够延长患者的生存时间仍存在一定的争议。新辅助化疗后,达到 pCR 的患者预后明显较好,无论是哪种亚型的乳腺癌。然而,亚组分析发现,未达到 pCR 的患者生存率较低,甚至低于辅助化疗组,其原因可能是:新辅助化疗后,如果未达到 pCR,残存的病灶增加了肿瘤的复发风险^[9-11]。还有研究报道:在三阴性乳腺癌中,术后辅助化疗比术前行新辅助化疗更能降低复发风险^[12]。该研究后续结果却发现:新辅助化疗达到 pCR 的患者比行辅助化疗患者具有更好的 OS,但差异没有统计学意义^[13]。因此,对于三阴性乳腺癌,新辅助化疗还是辅助化疗更能使患者获益,仍需进一步研究。笔者就三阴性乳腺癌行新辅助化疗和辅助化疗患者的预后进行了回顾分析,并进一步探讨新辅助化疗对于三阴性乳腺癌的预后影响。

资料与方法

一、一般资料

选取 2009 年 1 月至 2011 年 12 月陆军军医大学附属西南医院乳腺外科收治的三阴性乳腺癌患者共 214 例进行回顾性研究。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)临床分期在 I ~ III 期;(3)空芯针穿刺或者切除活组织检查明确诊断为三阴性乳腺癌;(4)女性患者;(5)均无明显化疗禁忌证。排除标准:(1)不能耐受化疗;(2)肿瘤大小无法评估;(3)诊断时已有远处转移。其中,行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者 114 例,行辅助化疗的三阴性乳腺癌患者 100 例。本研究经过陆军军医大学附属西南医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、病理诊断

ER、PR 阴性:免疫组织化学染色中癌细胞出现棕色定义为阳性,ER、PR 细胞阳性部位均定位于细胞核,且肿瘤细胞核染色比例 $<1\%$ ^[14]。HER-2 阴性:免疫组织化学显示 HER-2 染色为(-)/(+),或免疫组织化学为 HER-2(2+),但加做 FISH 检测后显示 HER-2/*neu* 基因未扩增^[14]。pCR 定义为乳腺原发灶和腋窝淋巴结术后标本病理检查无浸润性肿瘤细胞残余,或者部分原位癌成分^[11]。

三、治疗方法

新辅助化疗患者化疗前通过活组织检查明确病理学诊断,采用以紫杉类或/和蒽环类为基础的治疗,每 3 周为 1 个疗程,每 2 周进行疗效评估,根据化疗疗效选择手术治疗时间,整个治疗为 6 ~ 8 个周期。辅助化疗组患者采用粗针穿刺活组织检查和/或乳腺癌根治术明确病理诊断后,给予 6 ~ 8 个疗程术后辅助化疗(也采用以紫杉类或/和蒽环类为基

础的方案)。

三、随访

主要通过电话或者门诊随访,了解患者治疗后局部区域复发、远处转移、生存时间、生存状态等信息。OS 定义为由随访起始时间至随访结束或死亡的时间。DFS 是由随访起始时间至第一次发现复发或转移的时间。随访截止日期为 2018 年 1 月 1 日,随访时间 78.0 个月(52.0 ~ 89.0 个月)。

四、统计学分析

采用 SPSS19.0 软件,采用 χ^2 检验及秩和检验进行单因素分析;用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存率比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组临床病理特征比较

新辅助化疗组与辅助化疗组比较,在患者年龄、T 分期、N 分期、临床分期及手术方式方面,差异无统计学意义(表 1),组间具有可比性。

表 1 262 例三阴性乳腺癌患者的临床病理特征[例(%)]

临床病理特征	新辅助化疗组 (n=114)	辅助化疗组 (n=100)	检验值	P 值
年龄				
≤50 岁	61(53.5)	54(54.0)	$\chi^2 = 0.005$	0.943
>50 岁	53(46.5)	46(46.0)		
T 分期				
T ₁	38(33.3)	42(42.0)	$Z = -1.538$	0.124
T ₂	64(56.2)	52(52.0)		
T ₃	7(6.1)	4(4.0)		
T ₄	5(4.4)	2(2.0)		
N 分期				
N ₀	67(58.8)	69(69.0)	$\chi^2 = 2.406$	0.121
N ₁₋₃	47(41.2)	31(31.0)		
临床分期				
I 期	27(23.7)	30(30.0)	$Z = -1.096$	0.273
II 期	70(61.4)	58(58.0)		
III 期	17(14.9)	12(12.0)		
手术方式				
保留乳房	36(31.6)	24(24.0)	$\chi^2 = 1.517$	0.218
乳房全切	78(68.4)	76(76.0)		

二、生存分析

本研究中 2 组患者的生存曲线见图 1、2。辅助化疗组患者的 DFS 为 65.8 个月(40.6 ~ 91.9 个

月),新辅助化疗组为 62.1 个月(35.2 ~ 89.1 个月),2 组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.507, P = 0.476$);辅助化疗组患者的 OS 为 70.5 个月(45.1 ~ 96.0 个月),新辅助化疗组为 67.3 个月(43.9 ~ 91.1 个月),2 组差异无统计学意义($\chi^2 = 1.587, P = 0.208$)。

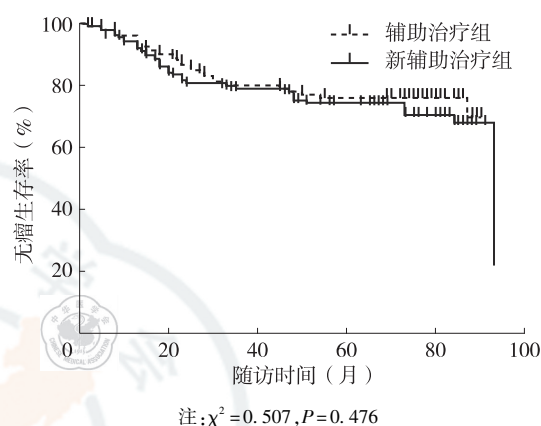


图 1 新辅助化疗组和辅助化疗组乳腺癌患者的无瘤生存曲线

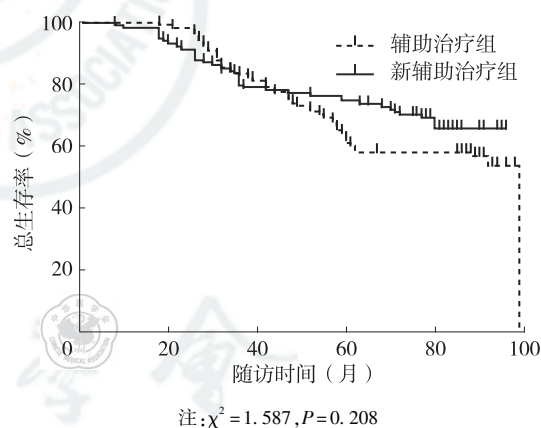


图 2 新辅助化疗组和辅助化疗组乳腺癌患者的总生存曲线

三、新辅助化疗达到或未达 pCR 患者的临床病理特征及预后分析

在新辅助化疗组的 114 例患者中,达到 pCR 的人数为 21 例(18.4%),未达到 pCR 的人数为 93 例(81.6%);pCR 组与非 pCR 组的发病年龄、T 分期、N 分期、临床分期及手术方式比较,差异均无统计学意义,具体统计数据见表 2。pCR 组患者的 DFS 为 69.4 个月(50.4 ~ 88.3 个月),高于非 pCR 组的 54.7 个月(21.6 ~ 87.8 个月),差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.915, P = 0.048$);pCR 组患者的 OS 为

69.4 个月(53.1~95.7 个月),也高于非 pCR 组的 63.8 个月(37.7~89.9 个月),差异具有统计学意义($\chi^2=4.632, P=0.031$)(图 3、4)。

讨 论

三阴性乳腺癌是激素受体阴性的乳腺癌,且分化较差、组织学分级较高、易复发且 OS 率较低,对抗雌激素类药物治疗不敏感且缺乏生物靶向治疗,是乳腺癌治疗的难点。化疗是三阴性乳腺癌治疗的

表 2 114 例行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者的临床病理特征[例(%)]

临床病理特征	病理完全缓解组(n=21)	非病理完全缓解组(n=93)	检验值	P 值
年龄				
≤50 岁	12(57.1)	49(52.7)	$\chi^2=0.137$	0.712
>50 岁	9(42.9)	44(47.3)		
T 分期				
T ₁	8(38.1)	30(32.3)	Z=0.528	0.598
T ₂	11(52.4)	53(56.9)		
T ₃	2(9.5)	5(5.4)		
T ₄	0(0.0)	5(5.4)		
N 分期				
N ₀	12(57.1)	49(52.7)	$\chi^2=0.137$	0.712
N ₁₋₃	9(42.9)	44(47.3)		
临床分期				
I 期	6(28.6)	21(22.6)	Z=0.468	0.640
II 期	12(57.1)	58(62.4)		
III 期	3(14.3)	14(15.1)		
手术方式				
保留乳房	7(33.3)	29(31.2)	$\chi^2=0.037$	0.848
乳房全切	14(66.7)	64(68.8)		

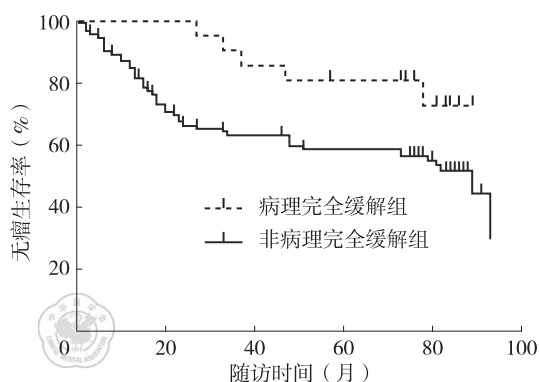


图 3 114 例行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者的无瘤生存曲线

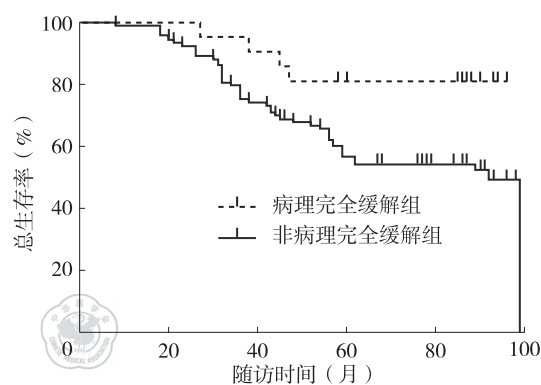


图 4 114 例行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者的总生存曲线

重要方式之一,比起其他亚型,三阴性乳腺癌具有更好的化疗反应性,而新辅助化疗不仅具有降低肿瘤分期,开展保留乳房手术的目的,还具有观察化疗反应的作用。尽管新辅助化疗具有上述优点,然而在三阴性乳腺癌中,新辅助化疗与辅助化疗相比较,哪一种方案更能提高患者 OS,仍无定论。

目前,关于新辅助化疗和辅助化疗在乳腺癌中的生存获益,文献中有部分报道。NSABP B-18 研究发现:在 9、16 年的随访中,行新辅助化疗和辅助化疗的 2 组之间 OS 和 DFS 差异无统计学意义^[6]。该研究的后续研究 NSABP B-27 发现,尽管 2 种化疗方式治疗的患者比较其 OS 和 DFS 差异无统计学意义,但是,新辅助化疗用于小于 50 岁的患者较多(DFS: $HR=0.85, P=0.09$; OS: $HR=0.81, P=0.06$)^[8]。Kennedy 等^[12]研究发现,在三阴性乳腺癌中,行新辅助化疗的患者生存时间较行辅助化疗的患者稍短,其原因可能与新辅助化疗组的患者年龄更轻,肿瘤较大,淋巴结转移相对较多,临床分期偏晚相关。本研究也发现,行新辅助化疗和辅助化疗的 2 组患者之间 OS 和 DFS 差异无统计学意义,该结果与 NSABP B-18 研究^[9]一致。

研究表明,近年来,新辅助化疗用于治疗三阴性乳腺癌的比例有所增加,并且三阴性乳腺癌是对化疗较为敏感的一类亚型^[6, 15-17]。新辅助化疗后肿瘤的反应与患者预后密切相关,新辅助化疗后乳房和腋窝均达到 pCR 的患者,其预后明显好于新辅助化疗后仍有肿瘤残余的患者。Liedtke 等^[8]研究发现,三阴性乳腺癌患者的 pCR 率要明显高于非三阴性乳腺癌患者(22% 比 11%, $P=0.034$),并且三阴性乳腺癌患者的 DFS 和 OS 均要低于非三阴性乳腺癌

的患者;然而如果三阴性乳腺癌患者经过化疗后达到 pCR,则三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌的生存时间差异无统计学意义($P=0.24$)。Fisher 等^[13]发现在 385 例三阴性乳腺癌中,151 例行新辅助化疗,26 例达到 pCR(占 17%),并且达到 pCR 患者的 OS 高于行辅助化疗组和行新辅助化疗但未达到 pCR 组($HR=0.51$, 95% $CI=0.32 \sim 0.83$, $P=0.007$)。另有研究报道,达到 pCR 患者的无进展生存($P=0.013$)和 OS($P=0.054$)均比没有达到 pCR 的患者长;而多变量分析发现,淋巴血管浸润的发生显著降低了 OS^[18]。本研究发现,114 例三阴性乳腺癌行新辅助化疗后达到 pCR 的比例为 18.4%(21/114);在发病年龄、临床分期等方面,pCR 与非 pCR 组差异均无统计学意义,然而,pCR 组的 DFS 和 OS 均要优于非 pCR 组。因此,接受新辅助化疗的患者达到 pCR 后,其预后好于行辅助化疗组。

综上所述,与接受辅助化疗的患者相比,行新辅助化疗后达到 pCR 的患者预后更好。然而,本研究也有许多不足之处:(1)本研究是回顾性研究,缺乏随机、对照;(2)肿瘤组织具有异质性,对不同化疗方案具有不同的敏感性;(3)未行 BRCA 基因检测。因此,关于三阴性乳腺癌的辅助化疗和新辅助化疗的是否存在差异需要后续临床试验进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network [J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5463-5472.
- [2] Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 134.
- [3] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1):4429-4434.
- [4] Harris LN, Broadwater G, Lin NU, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: results from CALGB 9342 [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(6): R66.
- [5] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8): 2672-2685.
- [6] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, 30: 96-102.
- [7] von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 6:vi35-39.
- [8] 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.
- [9] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8):2329-2334.
- [10] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938):164-172.
- [11] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15):1796-1804.
- [12] Kennedy CR, Gao F, Margenthaler JA. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer [J]. *J Surg Res*, 2010, 163(1): 52-57.
- [13] Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, et al. Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 253-258.
- [14] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(7):e48-e72.
- [15] Ferrière JP, Assier I, Curé H, et al. Primary chemotherapy in breast cancer: correlation between tumor response and patient outcome [J]. *Am J Clin Oncol*, 1998, 21(2):117-120.
- [16] Machiavelli MR, Romero AO, Pérez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma [J]. *Cancer J Sci Am*, 1998, 4(2):125-131.
- [17] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 778-785.
- [18] Shao Z, Chaudhri S, Guo M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: an observational study [J]. *Oncol Res*, 2016, 23(6): 291-302.

(收稿日期:2018-05-30)

王姝姝,胡保全,齐晓伟,等.新辅助化疗和辅助化疗治疗三阴性乳腺癌患者预后差异的回顾性研究[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(4):229-233.