

乳积方加减对激素受体阴性乳腺癌术后复发转移的影响

田华琴¹ 王艳杰¹ 王 斌¹ 庞丹梅² 金 军³ 梁贵文¹
黄小青¹ 陈学彰¹ 杨耀林¹ 任 革¹

摘要 目的 观察乳积方辨证治疗对于女性激素受体阴性的浸润性导管癌患者术后放化疗后疾病复发转移的影响。**方法** 采用前瞻性、队列研究方法,将 136 例 I - III C 期、术后、化放疗后的激素受体阴性的浸润性导管癌患者分为治疗组(接受乳积方辨证治疗)和对照组(定期随访),观察两组无疾病生存时间(disease free survival, DFS)、总生存时间(overall survival, OS)、复发转移情况。**结果** 所有患者随访时间 15 ~ 57 个月,中位随访时间 44 个月。两组中位 DFS 和中位 OS,尚未达到。治疗组和对照组 1、1.5、2、3 年 DFS 分别为:94.1% (64/68)、86.4% (51/59)、81.8% (45/55)、72.0% (36/50) 和 77.9% (53/68)、67.2% (45/67)、60.6% (40/66)、54.5% (36/66),其中 1、1.5、2 年 DFS 两组比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.403、6.426、6.459; P 值分别为 0.012、0.013、0.016)。各组 1、1.5、2、3 年 OS 差异均无统计学意义。其中 TNBC 患者中,1、1.5、2、3 年 DFS 分别为:97.0% (32/33)、92.9% (26/28)、92.6% (25/27)、84.6% (22/26) 和 81.5% (22/27)、66.7% (18/27)、61.5% (16/26)、57.7% (15/26),其中,1.5、2、3 年 DFS 差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 5.893、7.293、4.591; P 值分别为 0.015、0.007、0.032)。随访结束时治疗组有 15 例发生疾病复发转移:局部复发 2 例、单一脏器转移 6 例、多个脏器同时转移 7 例;对照组有 30 例发生疾病复发转移:局部复发 2 例、单一脏器转移 12 例、多个脏器同时转移 16 例。**结论** 乳积方辨证加减对于激素受体阴性、术后、女性浸润性导管癌患者治疗结束 2 年内具有一定的改善无疾病生存的作用,对于预防激素受体阴性浸润性导管癌尤其是三阴性乳腺癌术后 2 年内复发转移具有一定的应用价值。

关键词 乳腺癌;乳积方;激素受体;阴性;无病生存

Effects of Modified Ruji Recipe in Preventing Relapse and Metastasis of Breast Cancer Patients with Negative Hormone Receptor TIAN Hua-qin¹, WANG Yan-jie¹, WANG Bin¹, PANG Dan-mei², JIN Jun³, LIANG Gui-wen¹, HUANG Xiao-qing¹, CHEN Xue-zhang¹, YANG Yao-lin¹, and REN Ge¹
1 Department of Oncology, Foshan Hospital of TCM, Guangdong (528000); 2 Oncology Center, First People's Hospital of Foshan City, Guangdong (528000); 3 Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Guangdong (528000)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Ruji Recipe (RR) (treated by syndrome typing) in preventing the relapse and metastasis of invasive ductal breast cancer patients with negative hormone receptor (HR) after surgery and chemotherapy. **Methods** Using a prospective, cohort method, 136 patients with stage I - III C HR negative invasive ductal breast cancer were equally assigned to the treatment group (treated by RR in syndrome typing way) and the control group (routine follow-ups). Disease free survival (DFS), overall survival (OS), relapse and metastasis were observed in the two groups. **Results** All patients were followed-up for 15 to 57 months, with the median follow-up of 44 months. The median DFS and OS had not reached. The 1.0, 1.5, 2.0, and 3.0 years DFS were 94.1% (64/68), 86.4%

作者单位:1.广东省佛山市中医院肿瘤科(广东 528000);2.广东省佛山市第一人民医院肿瘤中心(广东 528000);3.广东省中西医结合医院(广东 528000)

通讯作者:田华琴, Tel:0757-83066053, E-mail:13929969262@139.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.02.0169

(51/59), 81.8% (45/55), and 72.0% (36/50) in the treatment group. They were 77.9% (53/68), 67.2% (45/67), 60.6% (40/66), and 54.5% (36/66) in the control group. Significant difference existed in 1.0, 1.5, and 2.0 years DFS between the two groups ($\chi^2 = 7.403, 6.426, 6.459; P = 0.012, 0.013, 0.016$). No statistical difference existed in 1.0, 1.5, 2.0, and 3.0 years OS between the two groups ($P > 0.05$). Among triple negative breast cancer (TNBC) patients, 1.0, 1.5, 2.0, and 3.0 years DFS were 97.0% (32/33), 92.9% (26/28), 92.6% (25/27), and 84.6% (22/26) in the treatment group, 81.5% (22/27), 66.7% (18/27), 61.5% (16/26), and 57.7% (15/26) in the control group. Of them, significant difference existed in 1.5, 2.0, and 3.0 years DFS between the two groups ($\chi^2 = 5.893, 7.293, 4.591; P = 0.015, 0.007, 0.032$). At the end of follow-ups, relapse and metastasis occurred in 15 patients, local recurrence in 2 patients, single organ metastasis in 6 patients, and multiple organs metastasis in 7 patients of the treatment group. The relapse and metastasis occurred in 30 patients, local recurrence in 2 patients, single organ metastasis in 12 patients, and multiple organs metastasis in 16 patients of the treatment group. Conclusions RR (by syndrome typing) could improve DFS and delay progression of invasive ductal breast cancer patients with negative HR in the first 2 years after surgery. It also had certain value for relapse and metastasis of TNBC patients within 2 years.

KEYWORDS breast cancer; Ruji Recipe; hormone receptor; negative; disease free survival

据报道 2010 年,乳腺癌位居我国女性恶性肿瘤发病率第 1 位,病死率的第 5 位^[1]。面对庞大的发病人数,预防术后复发转移,降低病死率是一项艰巨的任务。激素受体阴性的浸润性导管癌(hormone receptor negative invasive ductal breast carcinoma, HRNIDBC)的预后较受体阳性患者差,其中 Her-2 过表达提示乳腺癌细胞具有较高的侵袭性和转移潜能^[2],但随着靶向药物曲妥珠单抗的应用,Her-2 过表达型患者的无疾病生存时间(disease free survival, DFS)及总生存时间(overall survival, OS)均得到显著延长,但目前尚有部分患者由于经济原因不能接受该药物的治疗,导致疾病过早进展;三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占乳腺癌的 10%~17%,多发生于绝经前年轻女性,具有复发早、进展快、生存期短等特点^[3],目前尚无有效的靶向药物治疗。探寻中医药预防激素受体阴性乳腺癌患者术后复发转移,具有重要意义。现将 2010 年 1 月—2013 年 9 月在佛山市中医院和佛山市第一人民医院收治的 136 例女性 HRNIDBC 术后无瘤患者治疗情况及生存状况进行分析,报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《乳腺肿瘤学》^[4]中乳腺癌诊断标准。

1.2 分期标准 参照《2010 年 NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)》^[5]关于乳腺癌 TNM 分期的规定,将患者分为 I—III C 期。

1.3 中医诊断及辨证分型标准 参照《现代中医肿瘤学》^[6]进行诊断。参照《常见恶性肿瘤整合治疗手册》^[7],分为肝郁脾虚型 28 例、痰瘀互结型 14 例、热毒蕴结型 18 例、冲任失调型 4 例和气血亏虚型 4 例。

2 纳入标准 符合乳腺癌的诊断标准;均已行病灶手术治疗;术后分期为 I ~ III C 期患者;术后病理为浸润性导管癌;手术后至少 3 个月内未查及复发转移;一般状况评分 ECOG 0 ~ 2 分;估计生存期超过 3 个月;乳积方组患者坚持服用乳积方至少 3 个月。

3 排除标准 伴有严重的心、脑、肝、肾功能损害或不全者;患者依从性差,不能配合治疗者;患有不易控制的精神疾病或精神障碍者;同时参加其他临床试验者。

4 一般资料 136 例均为自 2010 年 1 月—2013 年 9 月间广东省佛山市中医院和佛山市第一人民医院住院部及门诊患者,均符合纳入标准,均为女性。所有患者均曾在两个中心之一接受过手术、化疗和(或)放疗,术后病理均为浸润性导管癌。采用队列研究方法,其中治疗组 68 例,年龄 32 ~ 69 岁,中位年龄 49 岁,绝经前 38 例,绝经后 30 例;改良根治术 59 例,保乳术 3 例,根治术 6 例;术后 I 期 5 例,II A 29 例,II B 11 例,III A 13 例,III B 1 例,III C 9 例;HER-2 过表达型 35 例, TNBC 型 33 例;Ki-67 阴性 4 例,表达率 < 20% 25 例,表达率 ≥ 20% 20 例,未知者 19 例;EGFR 阴性 18 例,阳性 8 例,未知 42 例;术前采用新辅助化疗者 19 例,单纯辅助化疗者 49 例;术后接受过辅助放疗 45 例,未放疗 23 例。对照组

68 例,年龄 26 ~ 69 岁,中位年龄 51 岁,绝经前 34 例,绝经后 34 例;改良根治术 60 例,保乳术 1 例,根治术 7 例;术后 I 期 3 例,II A 26 例,II B 13 例,III A 14 例,III B 2 例,III C 10 例;HER-2 过表达型 41 例,TNBC 型 27 例;Ki-67 阴性 6 例,表达率 <20% 31 例,表达率 ≥20% 23 例,未知者 8 例;EGFR 阴性 46 例,阳性 8 例,未知 14 例;术前采用新辅助化疗者 35 例,单纯辅助化疗者 33 例;术后接受过辅助放疗 47 例,未放疗 21 例。

5 治疗方法 治疗组所有患者接受乳积方(柴胡 10 g 杭白芍 15 g 党参 30 g 山慈菇 15 g 海藻 15 g 八月札 15 g 穿山甲 10 g 浙贝母 20 g 栝蒌皮 15 g)为基础方的辨证加减治疗。其中,肝郁脾虚型:乳积方合川芎 10 g,香附 15 g,陈皮 15 g;痰瘀互结型:乳积方合薏苡仁 30 g,水半夏 10 g,川芎 10 g,归尾 15 g,赤芍 15 g;冲任失调型:乳积方合熟地 20 g,枸杞子 15 g,山茱萸 30 g,淮山药 30 g,茯苓 15 g;气血两虚型:乳积方合黄芪 30 g,白术 30 g,当归 15 g;热毒蕴结型:乳积方合金银花 10 g,野菊花 10 g,蒲公英 15 g,紫草 15 g。每日 1 剂,3 个月为 1 个疗程,连服 1 年。采用北京东华原医疗设备有限公司制造的中草药煎煮抽出机,严格按照“中药煎煮操作规程”和“中药抽出机操作规程”的要求进行规范操作。一般设定为 30 min 煮沸时间。温度设定不超过 100 ℃。煎药量设定为 200 ~ 300 mL。对照组所有患者不接受任何抗肿瘤中医或西医药治疗,定期随访复查。

6 检测指标 设定随访截止日期(2014 年 10 月 1 日);随访期间死于其他原因、研究截止者,均计为脱落病例;研究结束时根据疾病进展情况,计算复发转移率;DFS 从入组日期开始到肿瘤复发、转移或因疾病进展导致死亡时间。OS 从入组日期开始至因肿瘤死亡的时间。

7 统计学方法 运用 SPSS 17.0 统计软件,其中计量资料比较用 *t* 检验,计数资料比较用 *Pearson* χ^2 检验。单因素分析用 *Kaplan-Meier* 法估计生存曲线,并经 *Log rank* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 至随访截止日期,无失访及脱落患者,治疗组 13 例和对照组 16 例接受了曲妥珠单抗治疗。所有患者随访时间 15 ~ 57 个月,中位随访时间 44 个月。

2 两组生存情况比较(图 1 - 图 4) 两组中位 DFS 和中位 OS,尚未达到。随访结束时,治疗组 15 例发生疾病进展(22.1%),Her-2 过表达型为 10 例,TNBC 为 5 例;对照组为 30 例(44.1%),Her-2 过表达型为 19 例,TNBC 为 11 例。两组中 Her-2 过表达型复发转移率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.527$, $P = 0.112$);治疗组 TNBC 复发转移率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.972$, $P = 0.026$)。

治疗组和对照组 1、1.5、2、3 年 DFS 分别为:94.1% (64/68)、86.4% (51/59)、81.8% (45/55)、72.0% (36/50)和 77.9% (53/68)、67.2% (45/67)、60.6% (40/66)、54.5% (36/66),其中 1、1.5、2 年 DFS 两组比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.403、6.426、6.459; P 值分别为 0.012、0.013、0.016)(图 1)。各组 1、1.5、2、3 年 OS 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(图 2)。

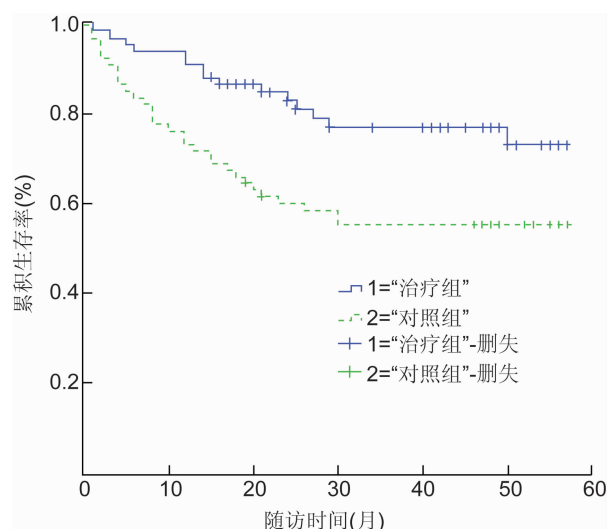


图 1 两组无疾病生存曲线比较

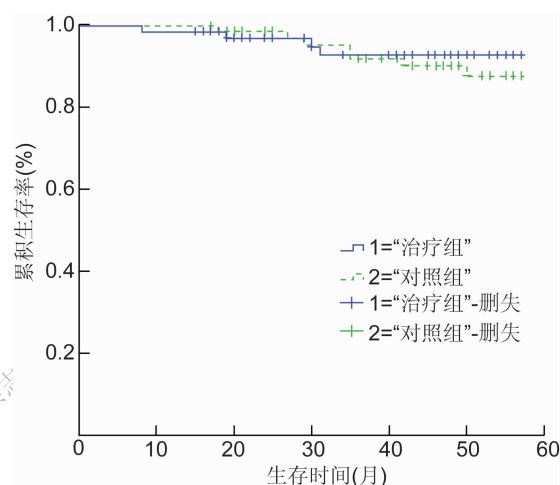


图 2 两组总生存曲线比较

分层分析显示,各组中 Her-2 过表达型的总生存率和无疾病生存率,差异均无统计学意义。对接受了曲妥珠单抗治疗的患者进行分析发现,治疗组 13 例中 4 例发生疾病进展,ⅢA 期和ⅢC 期各 2 例;对照组 16 例中同样有 4 例发生疾病进展,为ⅢA 期 1 例、ⅢB 期 1 例和ⅢC 期 2 例(图 3)。

治疗组和对照组 TNBC 患者中,OS 差异均无统计学意义,1、1.5、2、3 年 DFS 分别为:97.0% (32/33)、92.9% (26/28)、92.6% (25/27)、84.6% (22/26)和 81.5% (22/27)、66.7% (18/27)、61.5% (16/26)、57.7% (15/26),其中,1.5、2、3 年 DFS 差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 5.893、7.293、4.591; P 值分别为 0.015、0.007、0.032)(图 4)。

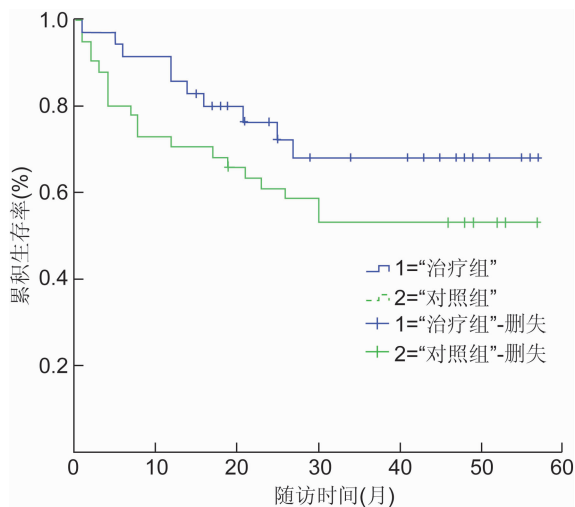


图 3 两组 Her-2 过表达型乳腺癌患者的无疾病生存曲线比较

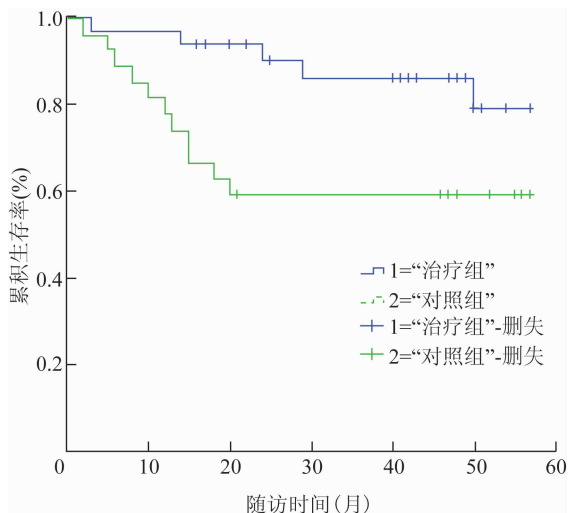


图 4 两组 TNBC 患者的无疾病生存曲线比较

<40 岁的患者为年轻乳腺癌患者^[8],共 24 例(17.6%),其中,治疗组 11 例(16.2%),Her-2 过表达型 8 例,TNBC 3 例;对照组 13 例(19.1%),Her-2 过表达型 7 例,TNBC 6 例。治疗组有 1 例发生疾病进展,而对照组为 8 例,差异有统计学意义($\chi^2=6.993, P=0.013$);治疗组无死亡病例,对照组有 2 例发生死亡,差异无统计学意义($\chi^2=1.846, P=0.482$)。

4 复发转移情况 随访结束时治疗组有 15 例发生疾病复发转移,局部复发 2 例、单一脏器转移 6 例、多个脏器同时转移 7 例;对照组有 30 例发生疾病复发转移,局部复发 2 例、单一脏器转移 12 例、多个脏器同时转移 16 例。

讨 论

2011 年 St Gallen 会议将乳腺癌分为 luminal A 型(ER+和/或 PR+,Ki67 低表达,HER2-),luminal B 型(ER+和/或 PR+,Ki67 高表达,和(或)HER2+),HER2 过表达型(ER-,PR-,HER2+)和 TNBC(ER-,PR-,HER2-)^[9]。本研究针对激素受体阴性的 Her-2 过表达型和 TNBC 浸润性导管癌患者进行分组治疗及随访研究。有研究显示,乳腺癌患者中发病年龄早、淋巴结阳性、肿瘤高级别(Ⅲ级)、ER 阴性、PR 阴性、Her-2 阳性是疾病复发转移的危险因素,总之激素受体阴性乳腺癌预后明显差于受体阳性患者^[10]。本研究中,治疗组和对照组 1、1.5、2 年 DFS 差异均有统计学意义($P<0.05$),提示规范的手术、化疗、放疗及靶向治疗后接受中药治疗,2 年内对于预防疾病复发转移,具有重要意义。

在 Jia WJ 等^[10]的研究显示,未接受曲妥珠单抗治疗的 Her-2 过表达型患者 5 年疾病复发率高达 34.5%,其中局部复发率高达 20.6%,而 luminal A 型仅为 1%^[11],2013 年 St Gallen 会议中,已明确指出该类型乳腺癌应接受曲妥珠单抗标准治疗为 1 年^[12],在本研究中,共有 76 例 Her-2 过表达型患者,其中治疗组 13 例和对照组 16 例均接受了曲妥珠单抗治疗,最终 DFS 及 OS 差异均无统计学意义。

TNBC 为预后较差的乳腺癌类型,国内张萍等^[13]报道 TNBC 2 年内复发转移率高达 72.7%,刘俊彦等^[14]将复发时间以 18 个月为分割线,发现 18 个月内复发转移者已超过 50%,但超过 18 个月两组患者的 OS 无明显差异。本研究中 60 例 TNBC 患者以肝郁脾虚型、痰瘀互结型、冲任失调型、气血亏虚型为多见,笔者着重于益气养血扶正、化痰软坚散结之品的应用,患

者服用 1~2 年,病情复发转移率大大下降,提示 TNBC 术后患者常规化疗放疗后,接受乳积方辨证加减治疗对于预防疾病复发转移、延长无疾病生存时间,意义重大,但样本量尚不足,故还需进一步随访研究。

本研究所使用乳积方是根据乳腺癌多肝气郁滞、脾胃不足、癌毒难除的病因病机而设,扶正与消积相结合,具有舒肝健脾,化痰散结,清热解毒,软坚消积之功效。方中柴胡苦辛微寒,归肝胆经,具有舒肝理气、升举阳气功效,为君药;杭白芍苦酸,归肝脾经,养血柔肝,柴芍相合,疏肝柔肝、养血理气;党参甘平,补肺脾气,补血生津,扶助正气,方中大剂量党参意在扶助脾胃正气,有助于机体祛除癌毒。上两者为臣药。八月札、栝蒌皮,性味均为甘寒,分别具有舒肝理气和宽胸利气的作用,此二者进一步加强柴胡理气舒肝功效,又可活血止痛,助杭白芍柔肝缓急。佐以浙贝母、穿山甲、海藻、山慈菇等化痰散结、清热解毒之品,其中浙贝苦寒,重在清热化痰、软坚散结,海藻苦咸寒,软坚散结,消痰,利水,穿山甲咸微寒,重在活血散瘀、软坚化痰,此三者重在化痰软坚,祛除痰瘀热毒,山慈菇甘微辛,清热解毒,化痰散结。纵观全方,扶正与驱邪相结合,化痰散结与清热解毒相配,气血痰瘀同治。

总之,目前病例数有限,且中位无疾病生存时间尚未达到,我们将继续扩大样本量、延长随访时间,在乳积方辨证治疗方案对于激素受体阴性乳腺癌患者预防复发转移方面,做出更为有意义的研究分析报道。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(1): 48-58.
- [2] Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, et al. Triple receptor-negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics[J]. Am J Roentgenol, 2012, 199(2): 458-464.
- [3] 张伟,王本忠. 三阴乳腺癌的临床病理特征和预后分析[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(5): 453-455.

- [4] 沈镇宙,邵志敏主编. 乳腺肿瘤学[M].上海:上海科学技术出版社, 2005:1.
- [5] 徐兵河. 乳腺肿瘤 2010 版 CNCCN 乳腺癌指南更新要点解读[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2010: 227-231.
- [6] 陈锐深主编. 现代中医肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社, 2003:401-419.
- [7] 田华琴主编. 常见恶性肿瘤整合治疗手册[M].广州:广东科技出版社, 2011:105-107.
- [8] Clarke CA, Keegan TH, Yang J, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(14): 1094-1101.
- [9] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [10] Jia WJ, Jia HX, Feng HY, et al. HER2-enriched tumors have the highest risk of local recurrence in Chinese patients treated with breast conservation therapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 315-320.
- [11] Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast conserving therapy in early stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4701-4708.
- [12] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2013, 382(9897): 1021-1028.
- [13] 张萍,徐兵河,马飞,等. 晚期三阴性乳腺癌的临床特征及生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(5): 381-384.
- [14] 刘俊彦,王哲海,郭珺,等. 晚期三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 429-431.

(收稿:2016-01-15 修回:2016-11-20)