

论著 • 临床研究

紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗 TNBC 的病理学
缓解率及影响因素分析李江丽¹, 唐一君¹, 高小盼², 郭君兰^{1△}

(安阳市肿瘤医院; 1. 内五科; 2. 影像科, 河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探讨紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗三阴性乳腺癌(TNBC)患者的病理学疗效,并分析患者病理学缓解率的影响因素。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在该院确诊为 TNBC 的患者 136 例,所有患者均接受紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗,对比分析不同临床特征患者的乳腺病理学完全缓解(bpCR)率。采用 logistic 回归模型分析患者 bpCR 率的影响因素,观察药物的不良反应。**结果** 136 例患者均可评价临床疗效,患者总体反应率(ORR)为 89.71%,bpCR 率为 49.26%。不同体重指数、月经情况、脉管侵犯患者的 bpCR 率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄、临床分期、东部肿瘤协作组功能状态评分、淋巴结转移和分化程度患者的 bpCR 率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。logistic 回归模型分析显示,患者临床分期 III 期[比值比(OR)=3.438,95%可信区间(95%CI) 1.815~6.514]和组织中低分化程度(OR=2.450,95%CI 1.191~5.039)为影响患者 bpCR 率的独立危险因素($P<0.05$)。136 例患者经紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗后常见不良反应主要表现为 I~II 级,经过积极对症治疗不影响患者的后续治疗。**结论** 紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗 TNBC 患者具有较好的近期疗效,患者临床分期 III 期和组织中低分化程度为影响患者 bpCR 率的独立危险因素,不良反应可耐受,治疗方案具有较好安全性。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 新辅助治疗; 紫杉醇; 卡铂; 密集方案; 病理缓解率; 影响因素

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.24.008 中图法分类号:R737.9

文章编号:1009-5519(2024)24-4178-05 文献标识码:A

**Analysis of pathological response rate and influencing factors of neoadjuvant therapy
with paclitaxel combined with carboplatin dense regimen for TNBC**

LI Jiangli¹, TANG Yijun¹, GAO Xiaopan², GUO Junlan^{1△}

(Anyang Tumor Hospital; 1. Department of Internal Medicine 5; 2. Imaging
Department, Anyang, Henan 455000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the pathological efficacy of neoadjuvant therapy with paclitaxel combined with carboplatin dense regimen in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) and analyze the influencing factors of pathological response rate. **Methods** A total of 136 patients diagnosed with TNBC in the hospital from January 2022 to December 2023 were selected. All patients received neoadjuvant therapy with paclitaxel combined with carboplatin dense regimen. The breast pathological complete response (bpCR) rates among patients with different clinical characteristics were statistically compared. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of bpCR rate, and drug adverse reactions were observed. **Results** All 136 patients were evaluable for clinical efficacy, with an overall response rate (ORR) of 89.71% and a bpCR rate of 49.26%. There were no statistically significant differences in bpCR rates among patients with different body mass index, menstrual status, and vascular invasion ($P>0.05$). However, statistically significant differences were observed in bpCR rates among patients of different ages, clinical stages, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scores, lymph node metastasis, and degrees of differentiation ($P<0.05$). Logistic regression model analysis showed that clinical stage III [odds ratio (OR) = 3.438, 95% confidence interval (95%CI) 1.815–6.514] and low-to-moderate degrees of differentiation in tissues (OR = 2.450, 95%CI 1.191–5.039) were independent risk factors affecting the bpCR rate ($P<0.05$).

Among the 136 patients, common adverse reactions after neoadjuvant therapy with paclitaxel combined with carboplatin dense regimen were mainly grade I - II, which did not affect the subsequent treatment of patients after active symptomatic treatment. **Conclusion** Neoadjuvant therapy with paclitaxel combined with carboplatin dense regimen for TNBC patients exhibits good short-term efficacy. Clinical stage III and low-to-moderate degrees of differentiation in tissues are independent risk factors affecting the bpCR rate. The adverse reactions are tolerable, and the treatment regimen has good safety.

[Key words] Triple-negative breast cancer; Neoadjuvant therapy; Paclitaxel; Carboplatin; Dense regimen; Pathological response rate; Influencing factors

三阴性乳腺癌(TNBC)是一种特殊亚型的乳腺癌^[1-2],这种癌症类型不仅侵袭性强、预后较差^[3],而且由于缺乏有针对性的受体治疗,使得治疗选项相对有限,这给患者的治疗带来了显著挑战^[4]。TNBC的治疗主要依赖化疗,其中新辅助化疗是常见的治疗策略之一,旨在术前减小肿瘤体积,提高乳腺保留的可能性,并评估药物对肿瘤的反应^[5]。紫杉醇联合卡铂的密集方案是一种新辅助治疗方案^[6],紫杉醇是一种微管稳定剂,可阻断细胞分裂和增殖^[7],而卡铂是一种铂类药物,能形成DNA间交联,阻止DNA的复制和转录^[8]。这种联合方案可以利用2种药物的协同效应,最大化其抗肿瘤活性。病理学缓解率是新辅助化疗在TNBC疾病效果评估中的重要指标,有相关研究结果显示,达到病理学缓解率的患者通常有更好的长期生存率^[9]。因此,了解哪些因素影响病理学缓解率具有重要的临床意义,不仅可以帮助医生预测疗效,还可以为高风险患者提供更加个性化的治疗方案。本研究旨在分析TNBC患者在接受紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗后的病理学缓解率,同时探讨影响病理学缓解率的各种因素,研究内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年12月在本院确诊的136例TNBC患者,纳入标准:(1)所有患者经临床病例活检确诊为浸润性乳腺癌;(2)患者临床分期为IIA~IIIC期;(3)患者年龄大于18岁;(4)患者及其家属均同意本研究方案且主动配合研究,具有较好依从性。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则,已免去/已豁免知情同意及伦理审批。排除标准:(1)患者病理活检检测结果雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性;(2)患者入组前接受过化疗;(3)患者合并其他恶性肿瘤;(4)患者为双侧乳腺癌。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 新辅助化疗方案:给予患者在用药前12h和6h口服20mg地塞米松(山西仟源制药有限公司,国药准字:H14022926,规格:0.75mg)、用

药前30~60min口服50mg苯海拉(哈尔滨市龙生北药生物工程股份有限公司,国药准字:H23023328)、静脉注射300mg西咪替丁(黑龙江龙桂制药有限公司,国药准字:H23022388)治疗预处理。取适量5%葡萄糖溶液或生理盐水与紫杉醇注射液(辰欣药业股份有限公司,国药准字:H20057404)混合,确保混合溶液中紫杉醇的浓度为0.3~1.2mg/mL,患者每3周接受1次治疗,每次注射135~175mg/m²紫杉醇,具体用量根据患者病情抉择,滴注时间为3~5h;将适量5%葡萄糖注射液与卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字:H10920028)混合,用量为200~400mg/m²,通过静脉滴注给药,每天1次,连续治疗5d,4周为1个周期。均持续治疗4个周期。所有患者通过门诊复诊或电话随访获取所有患者乳腺病理学完全缓解(bpCR)率。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 临床疗效 评价标准遵循RECIST 1.1准则,包括完全缓解(CR):治疗后病变完全消失;部分缓解(PR):原始病灶最大直径至少减少30%;疾病进展(PD):病灶最大直径增加20%以上,或出现新病灶;疾病稳定(SD):病灶大小介于PD和PR之间,即没有足够缩小以符合PR标准,也未增加达到PD标准。总体反应率(ORR)=CR率+PR率。

1.2.2.2 病理疗效 病理学完全缓解(pCR):手术后对乳腺组织和腋窝淋巴结进行检查,没有检测到任何浸润性癌细胞,有时可见到局限于原位的癌细胞,此情况被定义为ypT0/isN0。bpCR:在检查的乳腺组织中,未观察到浸润性癌细胞。淋巴结pCR:接受新辅助化疗患者,若治疗前腋窝淋巴结有转移,术后的病理检查显示腋窝淋巴结中无残留癌细胞。

1.2.2.3 不同临床特征患者bpCR率比较 临床特征主要包括患者年龄、体重指数(BMI)、月经情况、脉管侵犯情况、临床分期、肿瘤东部肿瘤协作组功能状态(ECOG)评分、淋巴结是否转移和组织分化程度。

1.2.2.4 不良反应 依据美国国家癌症研究所常见毒性标准(NCI-CTC)4.0版^[10]评估患者的不良反应

发生情况,主要包括中性粒细胞、血小板、血红蛋白、恶心、呕吐、脱发、肝功能、周围神经毒性、肌肉关节疼痛、乏力。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据,计数资料如患者临床特征等采用例数或率表示,采用 χ^2 检验,采用二元 logistic 回归模型分析影响 bpCR 率的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床和病理疗效 136 例患者均可评价临床疗效,患者 ORR 为 89.71%, bpCR 率为 49.26%。见表 1。

表 1 患者临床和病理疗效

临床疗效	n	所占百分比 (%)	病理疗效	
			n	所占百分比 (%)
CR	24	17.65	pCR	54 39.71
PR	98	72.06	bpCR	67 49.26
SD	10	7.35	淋巴结 pCR	76 55.88
PD	4	2.94		
ORR	122	89.71		

2.2 不同临床特征患者 bpCR 比较 不同 BMI、月经情况患者的 bpCR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同年龄、脉管侵犯、临床分期、ECOG 评分、淋巴结转移和分化程度患者的 bpCR 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床特征患者的 bpCR 比较[n(%)]

临床特征	项目	n	bpCR	χ^2	P
年龄(岁)				19.868	<0.001
	>60	69	21(30.43)		
	≤60	67	46(68.66)		
BMI(kg/m ²)				2.916	0.088
	>28	59	34(57.63)		

表 3 Logistic 回归模型分析患者 bpCR 的影响因素

因素	β	S. E.	Wald χ^2	OR	95%CI 下限	95%CI 上限	P
年龄(岁)	0.875	0.451	3.764	2.399	0.991	5.806	0.053
脉管侵犯	0.925	0.516	3.214	2.522	0.917	6.933	0.074
临床分期	1.235	0.326	14.352	3.438	1.815	6.514	<0.001
ECOG 评分	1.063	0.584	3.313	2.895	0.922	9.094	0.069
淋巴结转移	0.968	0.612	2.502	2.633	0.793	8.737	0.114
分化程度	0.896	0.368	5.928	2.450	1.191	5.039	0.015

注: β 为标准回归系数;S. E. 为标准误;OR 为比值比;95%CI 为 95%可信区间。

2.4 患者治疗期间不良反应发生情况 136 例患者经紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗后常见不良

续表 2 不同临床特征患者的 bpCR 比较[n(%)]

临床特征	项目	n	bpCR	χ^2	P
月经	≤28	77	33(42.86)		
	绝经前	90	48(53.33)	1.762	0.184
	绝经后	46	19(41.30)		
脉管侵犯				14.523	<0.001
	+	55	38(69.09)		
	-	81	29(35.08)		
临床分期				21.614	<0.001
	II 期	72	49(68.06)		
	III 期	64	18(28.13)		
ECOG 评分(分)				6.599	0.010
	0~1	66	40(60.61)		
	2~3	70	27(38.57)		
淋巴结转移				50.344	<0.001
	是	49	44(89.80)		
	否	87	23(65.67)		
分化程度				11.533	0.001
	中低	36	9(25.00)		
	高	100	58(58.00)		

2.3 logistic 回归模型分析患者 bpCR 率的影响因素 以患者是否为 bpCR 为因变量, bpCR = 0, 未 bpCR = 1, 对影响患者 bpCR 率的因素进行变量赋值: 患者年龄 ≤60 岁 = 0, >60 岁 = 1; 脉管侵犯 (-) = 0, 脉管侵犯 (+) = 1; 临床分期: II 期 = 0, III 期 = 1; ECOG 评分 0~1 分 = 0, 2~3 分 = 1, 淋巴结未转移 = 0, 转移 = 1; 肿瘤分化程度: 中低分化 = 1, 高分化 = 0。logistic 回归模型分析显示: 患者临床分期 III 期和组织中低分化程度为影响患者 bpCR 率的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

反应主要表现为 I~II 级, 经过积极对症治疗不影响患者的后续治疗。见表 4。

表 4 患者治疗期间不良反应发生情况[n(%)]

因素	I ~ II 级	III ~ IV 级
中性粒细胞减少	28(20.59)	20(14.71)
血小板减少	14(10.29)	6(4.41)
贫血	27(19.85)	3(2.21)
恶心	36(26.47)	0
呕吐	14(10.29)	0
脱发	36(26.47)	2(1.47)
肝功能	24(17.65)	1(0.74)
周围神经毒性	31(22.79)	0
肌肉关节疼痛	16(11.76)	0
乏力	7(5.15)	0

3 讨 论

TNBC 是一种独特的乳腺癌亚型,因不表达 ER、PR 及 HER2 而难以通过传统激素或靶向治疗进行管理^[11]。这种癌症类型的特征包括快速的肿瘤增长、高度侵袭性及较高的复发风险,具有较高的治疗难度,会给患者的生存和生活质量带来严重影响。由于缺乏特定靶点,化疗成为治疗的主要手段。在这些策略中,新辅助化疗起到预先缩小肿瘤、提高手术可行性及评估化疗敏感性的关键作用。紫杉醇与卡铂的组合,作为一种新辅助化疗方案,在治疗 TNBC 中展现一定的有效性,其作用机制为干扰微管的正常聚合与分离及形成 DNA 损伤,阻碍癌细胞的复制过程^[12]。故本研究主要评估该化疗方案对于 TNBC 患者治疗的 bpCR,这是评估新辅助化疗效果的重要指标,与改善患者长期预后密切相关。通过深入分析探索影响这一结果的相关因素,旨在为 TNBC 的个体化治疗提供更具参考性的数据支持,从而优化临床治疗策略。

本研究结果显示,136 例 TNBC 患者 ORR 为 89.71%,说明紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗对 TNBC 具有较好的初步疗效,但 bpCR 率仅为 49.26%,反映未能达到较好治疗效果。刘杨等^[13]研究中密集方案组治疗 ORR 为 90.00%,bpCR 率为 34.00%,与本研究具有一致性,提示紫杉醇联合卡铂密集方案对 TNBC 有较好的初步疗效,ORR 普遍较高,接近 90.00%。bpCR 率在各项研究中差异不大,且水平均较低,表明 pCR 仍是一个需要攻克的难点。BMI、月经情况、脉管侵犯在统计上未显示出对 bpCR 率有显著影响($P>0.05$),这可能表明 TNBC 患者的体重、月经活动状态或是否存在脉管侵犯对于化疗药物达到病理学缓解的能力影响不大,这一发现可能与 TNBC 的生物学特性及其对化疗的固有敏感性有关,表明这些临床特征不足以单独作为化疗响应的预测指标。

本研究结果显示,不同年龄、临床分期、ECOG 评

分、淋巴结转移和分化程度患者的 bpCR 率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。年轻的患者往往具有更强的身体恢复能力,且其总体健康状况更好,可以更好承受化疗的不良反应并从中恢复,使得其能更有效地应对化疗带来的毒性反应并从中恢复。然而,年龄较大的患者可能由于身体条件较差,对治疗的耐受性较低,影响了化疗的持续和强度,从而可能降低达到 bpCR 的概率。临床分期较高表明患者肿瘤体积较大或病情较为严重,反映较高的肿瘤负担。较高的肿瘤负担不仅可能影响药物的渗透和效果,还可能与肿瘤的微环境因素相关,这些因素共同作用导致化疗效果不佳。此外,高分期患者的生物行为可能更为复杂,包括更强的侵袭性和潜在的抗药性机制,这些均可能阻碍 bpCR 的实现。ECOG 评分反映肿瘤的整体生物学特性和预后,较高的 ECOG 评分与较差的化疗响应和低 bpCR 率相关,可能是由于肿瘤具有更多的生物学异常和抗治疗特性。淋巴结转移作为肿瘤扩散和侵袭性的一个重要指标,往往预示着更高的复发风险和更差的预后,低分化或未分化的肿瘤表现出更强的侵袭性和更差的预后,这些患者在化疗后达到 bpCR 的可能性降低。

本研究 logistic 回归模型分析结果显示,临床分期 III 期和组织中低分化程度是影响未 bpCR 的独立危险因素。临床分期 III 期的 TNBC 患者通常表示肿瘤已经发展到相对较大的体积或者已经涉及周边结构,甚至可能已经有区域性的淋巴结转移。这一分期的患者肿瘤负担大,反映出疾病的高侵袭性和广泛性。大体积或广泛的肿瘤可能在生物学上更为复杂,可能包括异质性更高的肿瘤细胞群体,这些细胞可能对化疗药物表现出不同程度的抗性。组织分化程度是描述肿瘤细胞相对于其原始组织的形态和功能保留程度的指标。中到低分化的肿瘤细胞表现出更原始和较少分化的特征,通常生长速度更快,生物行为更为侵略,且对化疗药物的抗性更强。这种抗性可能源于肿瘤细胞的快速分裂速度,使得化疗药物难以在所有细胞分裂周期中有效作用,或者是由于这些细胞具有更有效的药物排出机制和 DNA 修复能力。因此,中低分化程度的肿瘤患者更难通过化疗达到 CR。

综上所述,紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗 TNBC 患者具有较好的近期疗效,患者临床分期 III 期和组织中低分化程度为影响患者 bpCR 率的独立危险因素,不良反应可耐受,治疗方案具有较好安全性。

参考文献

- [1] 杨鑫,佟仲生,赵伟鹏. 三阴性乳腺癌中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的突变及相关靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024,

- 31(4):397-403.
- [2] KIMURA Y, MASUMOTO N, KANO A, et al. The TILs-US score on ultrasonography can predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative breast cancer [J]. *Surg Oncol*, 2022, 41:101725.
- [3] 方雨潇, 王淑美, 刘伶俐, 等. 基于 HIF-1 α /VEGFA 信号通路探讨柴胡桂枝汤对三阴性乳腺癌细胞的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4):18-24.
- [4] IBRAHIM S A, GADALLA R, EL-GHONAIMY E A, et al. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT 3, Notch and EGFR signaling pathways[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):57.
- [5] 张霞, 黄关旋, 莫国臻, 等. 金蓉颗粒联合新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌患者的临床疗效及其对血管生成相关因子、氧化应激、肿瘤标志物水平的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(3):556-560.
- [6] 李小峰, 孙新宇, 张慧. 曲妥珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗人表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌的疗效及其对心功能的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(4):376-380.
- [7] 张书力, 李少军, 袁峰, 等. 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 在紫杉醇引起的外周神经病理性疼痛中的分子作用[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(16):3501-3506.
- [8] 律慧敏, 张梦玮, 牛李敏, 等. 晚期乳腺癌含洛铂联合化疗方案疗效及安全性[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(11):803-806.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040.
- [10] HUYNH-LE M P, ZHANG Z, TRAN P T, et al. Low interrater reliability in grading of rectal bleeding using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria and Radiation Therapy Oncology Group Toxicity scales: A survey of radiation oncologists[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1076-1082.
- [11] 陈金铭, 蒋清华, 陈喆, 等. EGFR 在三阴性乳腺癌中的作用及靶向治疗研究进展[J]. *肿瘤*, 2023, 43(10):829-838.
- [12] 周腾, 张剑. 2023 年 ESMO 乳腺癌治疗最新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(11):981-988.
- [13] 刘杨, 修萌, 王翔, 等. 紫杉醇联合卡铂密集方案新辅助治疗三阴性乳腺癌的疗效及远期生存[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(2):178-184.
- (收稿日期:2024-06-05 修回日期:2024-11-01)
- (上接第 4177 页)
- [11] 李微, 何雪琴, 任燕妮, 等. 不同抗凝时机对急性缺血性卒中伴非瓣膜性心房颤动患者的疗效及安全性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(8):876-879.
- [12] 龚玉婷, 韦捷, 徐玉涵, 等. 国内外脑卒中高危人群相关研究的可视化分析[J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(10):1627-1631.
- [13] 崔佳宏, 尹琳. CHA₂DS₂-VASc 评分对 NVAf 缺血性卒中患者预后的评估价值[J]. *大连医科大学学报*, 2019, 41(3):214-219.
- [14] 孟华, 苏馨雅, 陆雯雯, 等. CHA₂DS₂-VASc 评分与中国非瓣膜性心房颤动患者脑卒中发生风险相关性的 Meta 分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(11):84-91.
- [15] 刘丽云, 邢彦麟, 王子健, 等. CHA₂DS₂-VASc 评分对非瓣膜性心房颤动患者缺血性脑卒中的预测价值[J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(9):910-915.
- [16] 张琦, 赖杰, 毛雯, 等. CHA₂DS₂-VASc 评分结合左心房内径在预测非瓣膜性心房颤动患者脑卒中风险评估中的应用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(7):835-838.
- [17] CHEN L Y, NORBY F L, CHAMBERLAIN A M, et al. CHA₂DS₂-VASc score and stroke prediction in atrial fibrillation in whites, blacks, and hispanics[J]. *Stroke*, 2019, 50(1):28-33.
- (收稿日期:2024-05-10 修回日期:2024-12-10)