

TAC方案联合内分泌新辅助治疗对HR阳性/HER-2阴性乳腺癌的疗效分析

高 尚¹, 李文敬¹, 刘莹莹¹, 李湘奇^{2*}, 许兴超^{2,3}

¹山东第一医科大学研究生院, 山东 泰安

²山东第一医科大学第二附属医院乳腺外科, 山东 泰安

³山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月24日

摘 要

目的: 观察TAC方案联合内分泌新辅助治疗对HR阳性/HER-2阴性乳腺癌的疗效。方法: 选取2020年9月至2024年6月125例HR阳性/HER-2阴性乳腺癌患者, 分观察组60例、对照组65例, 观察组据月经状态再分为绝经前绝经后, 对照组行TAC化疗6周期, 观察组在此基础上加内分泌治疗, 新辅助治疗6周期后手术, 对观察组与对照组两组间、观察组组内及不同病理分期的观察组与对照组在MP分级、病理完全缓解(pCR)率、ORR、Ki-67变化值、不良反应发生率进行分析比较。结果: 观察组与对照组pCR率无统计学差异, 观察组ORR高于对照组(78.33% vs 60.00%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.885, P = 0.021$), 观察组Ki-67变化值大于对照组($25.45\% \pm 11.51\%$ vs $20.34\% \pm 11.10\%$), 差异有统计学意义($t = 2.527, P = 0.013$), 潮热发生率观察组高于对照组。观察组Stage II的ORR高于Stage III (92.86% vs 44.44%), 差异有统计学意义($P < 0.000$), 观察组Stage II Ki-67变化值大于Stage III ($27.38\% \pm 11.75\%$ vs $20.94\% \pm 2.31\%$), 差异有统计学意义($t = 2.037, P = 0.046$), 其余各项结果无统计学差异; 观察组内绝经前、后患者各项结果无统计学差异。结论: 化疗联合内分泌新辅助治疗可以提高HR阳性/HER-2阴性乳腺癌的ORR率、改善MP分级以及降低Ki-67, 且安全性良好。

关键词

乳腺癌, 新辅助治疗, 疗效, 不良反应

Analysis of the Therapeutic Effect of TAC Regimen in Combination with Neoadjuvant Endocrine Therapy for HR-Positive/HER-2-Negative Breast Cancer

*通讯作者。

文章引用: 高尚, 李文敬, 刘莹莹, 李湘奇, 许兴超. TAC 方案联合内分泌新辅助治疗对 HR 阳性/HER-2 阴性乳腺癌的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1404-1412. DOI: 10.12677/acm.2025.151188

Shang Gao¹, Wenjing Li¹, Yingying Liu¹, Xiangqi Li^{2*}, Xingchao Xu^{2,3}

¹Graduate School of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

²Department of Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

³The First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinnan Shandong

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 24th, 2025

Abstract

Objective: To observe the therapeutic effect of the TAC regimen combined with neoadjuvant endocrine therapy in HR-positive/HER-2-negative breast cancer. **Methods:** A total of 125 patients with HR-positive/HER-2-negative breast cancer from September 2020 to June 2024 were selected and divided into an observation group (n = 60) and a control group (n = 65). The observation group was further divided into premenopausal and postmenopausal subgroups according to menstrual status. The control group received 6 cycles of TAC chemotherapy, and the observation group received endocrine therapy in addition to TAC chemotherapy. Surgery was performed after 6 cycles of neoadjuvant therapy. The MP grade, pathological complete response (pCR) rate, objective response rate (ORR), change value of Ki-67, and incidence of adverse reactions were analyzed and compared between the observation group and the control group, within the observation groups, and between the observation group and the control group in different pathological stages. **Results:** There was no significant difference in the pCR rate between the observation group and the control group. The ORR of the observation group was higher than that of the control group (78.33% vs 60.00%), with a significant difference ($\chi^2 = 4.885$, $P = 0.021$). The change value of Ki-67 in the observation group was greater than that in the control group ($25.45\% \pm 11.51\%$ vs $20.34\% \pm 11.10\%$), with a significant difference ($t = 2.527$, $P = 0.013$). The incidence of hot flashes in the observation group was higher than that in the control group. In the observation group, the objective response rate (ORR) in Stage II was higher than that in Stage III (92.86% vs 44.44%), and the difference was statistically significant ($P < 0.000$). The change value of Ki-67 in Stage II of the observation group was greater than that in Stage III ($27.38\% \pm 11.75\%$ vs $20.94\% \pm 2.31\%$), and the difference was statistically significant ($t = 2.037$, $P = 0.046$). There was no statistical difference in the remaining results. There was no difference in the results between premenopausal and postmenopausal patients within the observation group. **Conclusion:** Chemotherapy combined with neoadjuvant endocrine therapy can improve the ORR, improve the MP grade, and reduce Ki-67 in HR-positive/HER-2-negative breast cancer, with good safety.

Keywords

Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Therapeutic Effect, Adverse Reactions

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是全球女性最常见的癌症，也是女性癌症死亡的主要原因。权威统计数据显示乳腺癌在女性癌症新发病例中占据首位，占比 31%，在女性癌症死亡病例中占比 15%，极大地危害着女性的健康[1]。

乳腺癌中激素受体(hormone receptor, HR)阳性的乳腺癌占总数的 75%左右[2], 但是这类患者对化疗的敏感性较差[3], 因此对于 HR 阳性的局部晚期乳腺癌患者, 术前新辅助治疗效果远不如其他类型乳腺癌[4]。针对于 HR 阳性乳腺癌, 内分泌治疗是一种常用的治疗方案。内分泌治疗主要是通过减少雌激素的产生或阻断雌激素的作用来治疗乳腺癌, 达到与化疗相似的效果, 并且副作用更小[5]。传统的观念认为内分泌联合化疗可能会影响治疗效果且加重不良反应, 所以目前在新辅助治疗阶段国内外各大指南不推荐化疗联合内分泌新辅助治疗作为一线治疗方案[6]。但是, 近年来多项比较新辅助化疗联合内分泌治疗与单纯化疗疗效的小型临床试验发现, 联合治疗方案相对于单纯化疗来说有着良好的治疗效果, 并且不良反应可控[7]-[9]。这不只是对传统观念的挑战, 也为此类患者提供了新的治疗思路。基于此, 本研究以 HR 阳性/人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性乳腺癌患者为研究对象, 探讨化疗联合内分泌新辅助治疗的疗效。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2020 年 9 月至 2024 年 6 月收治的经穿刺病理确诊的 HR 阳性 HER-2 阴性的乳腺癌患者 125 例, 按照是否给予新辅助内分泌治疗分为观察组 60 人、对照组 65 人。观察组平均 49.43 ± 7.01 岁。Stage II 40 人, Stage III 20 人。Ki-67 平均值 $36.92\% \pm 14.53\%$ 。观察组根据月经状态不同又可分为绝经前 38 人、绝经后 22 人。绝经前患者平均 45.00 ± 4.15 岁, Stage II 29 人, Stage III 9 人。Ki-67 平均值 $36.58\% \pm 16.24\%$ 。绝经后患者平均 57.09 ± 3.29 岁, Stage II 11 人, Stage III 11 人。Ki-67 平均值 $37.50\% \pm 11.31\%$ 。对照组平均 50.68 ± 8.12 岁, 绝经患者 25 人, 未绝经患者 40 人, Stage II 43 人, Stage III 22 人。Ki-67 平均值 $32.38\% \pm 16.77\%$ 。各组上述资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

本研究通过医学伦理委员会的审核批准; 患者及家属知晓本研究的相关流程及注意事项, 并积极配合开展研究。

纳入标准: ① 经穿刺病理明确为原发性乳腺癌; ② 免疫组织化学检查示 HER-2 阴性且 ER 阳性和(或)PR 阳性; ③ 满足中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2023 版新辅助治疗适应证之一(1. 肿块较大, 2. 腋窝淋巴结转移, 3. 有保乳意愿, 但肿瘤大小与乳房体积比例大难以保乳者。); ④ 在医院建档立卡, 且个人信息完整; ⑤ 精神意识正常, 能配合完成整个治疗疗程。

排除标准: ① 存在明显化疗禁忌证; ② 重要脏器功能不全; ③ 骨髓机能减退; ④ 临床资料不全; ⑤ 中途放弃治疗; ⑥ 初治晚期乳腺癌; ⑦ 资料不全。

2.2. 研究方法

对照组给予 TAC (紫杉醇脂质体 150 mg/m^2 、表柔比星 100 mg/m^2 、环磷酰胺 500 mg/m^2)新辅助化疗方案, 21 天为一个周期, 治疗 6 周期。观察组在对照组基础之上, 联合内分泌治疗, 绝经后患者口服依西美坦(25 mg , 1 次/d), 绝经前患者口服托瑞米芬(60 mg , 1 次/d)。6 个周期新辅助治疗结束后行手术治疗。

2.3. 研究指标

(1) 临床病理缓解: ① MP 分级(Miller-Payne 分级系统): 1 级(G1)浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变, 癌细胞数量总体未减少; 2 级(G2)浸润癌细胞轻度减少, 但总数量仍高, 癌细胞减少不超过 30%; 3 级(G3)浸润癌细胞减少 30%~90%; 4 级(G4)浸润癌细胞显著减少超过 90%, 仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞; 5 级(G5)原肿瘤瘤床部位已无浸润癌细胞, 但可存在导管原位癌。② pCR: 定义

为乳腺原发灶无浸润性癌残留且区域淋巴结阴性，病理完全缓解(pCR)率 = (达到 pCR 患者例数/总例数) × 100% [10]。

(2) 临床疗效及客观缓解率(objective response rate, ORR)根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版[11]：完全缓解(complete response, CR)：所有靶病灶消失，淋巴结直径不足 10 mm；部分缓解(partial response, PR)：靶病灶直径之和缩减大于 30%；疾病进展(progressive disease, PD)：增大的比例 > 20%或有新病灶出现；疾病缓解(stable disease, SD)：靶病灶改变不满足 PR 和 PD 的要求。ORR 指新辅助治疗后患者实现 CR 和 PR 的百分比之和。

(3) 治疗前后 Ki-67 的变化值(新辅助治疗前后 Ki-67 之差)。

(4) 不良反应发生率：主要包括 ① 胃肠道反应：呕吐、恶心、腹泻、便秘等；② 皮肤不良反应，如皮疹等过敏反应；③ 肝功能异常；④ 骨髓抑制：如中性粒细胞、白细胞、血小板计数减少，血红蛋白降低[12]；⑤ 潮热；⑥ 体重增加；⑦ 肌肉骨骼症状；⑧ 疲劳；⑨ 子宫内膜增厚；⑩ 血栓栓塞[13]。

2.4. 统计学分析

数据输入 SPSS25.0 统计学软件，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以[n (%)]表示，组间比较采用独立样本 χ^2 检验，若四格表资料中 20%的理论频数 $T < 5$ 时，则使用 *fisher* 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

(1) 各组基线资料比较结果

观察组与对照组各项基线资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性；观察组中绝经前患者和绝经后患者年龄差异具有统计学意义($P = 0.000$)，其余各项基线资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Results of the comparison of baseline data among each group.

表 1. 各组基线资料比较结果

基本特征	观察组				对照组 (n = 65)	t/χ^2	P
	绝经前 (n = 38)	绝经后 (n = 22)	t/χ^2	P	合计 (n = 60)		
年龄(岁)	45.00 ± 4.15	57.09 ± 3.29	-11.695	0.000	49.43 ± 7.01	50.68 ± 8.12	-0.913 0.363
Ki-67 (%)	36.58 ± 16.24	37.50 ± 11.31	-0.235	0.815	36.92 ± 14.53	32.38 ± 16.77	1.609 0.110
肿瘤大小(cm)	3.15 ± 1.54	2.68 ± 0.95	1.312	0.195	2.98 ± 1.36	2.95 ± 1.14	0.137 0.891
分期							
Stage II	29	13	1.969	0.161	42	43	0.212 0.645
Stage III	9	9			18	22	

(2) 临床病理缓解

观察组与对照组患者 Mp 分级 1~5 级及 pCR 率分别比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；观察组中 Stage II Stage III 患者 Mp 分级 1~5 级及 pCR 率分别比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；绝经前及绝经后患者 Mp 分级 1~5 级及 pCR 率分别比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of Mp grading and pCR rate among various groups [n (%)]
表 2. 各组 Mp 分级及 pCR 率比较[n (%)]

Mp 分级	观察组								对照组 (n = 65)	χ^2	P
	Stage II (n = 42)	Stage III (n = 18)	χ^2	P	绝经前 (n = 38)	绝经后 (n = 22)	χ^2	P	合计 (n = 60)		
1 级	5 (11.90)	3 (16.67)		0.481	5 (13.16)	3 (13.64)		0.623	8 (13.33)	9 (13.85)	0.007 0.571
2 级	12 (28.57)	6 (33.33)	0.024	0.469	11 (28.95)	7 (31.82)	1.506	0.152	18 (30.00)	21 (32.31)	0.077 0.467
3 级	17 (40.48)	7 (38.89)	0.013	0.571	16 (42.11)	8 (36.36)	0.547	0.332	24 (40.00)	26 (40.00)	0.000 0.573
4 级	4 (9.52)	1 (5.56)		0.525	3 (7.89)	2 (9.09)		0.611	5 (8.33)	5 (7.69)	0.576
5 级	4 (9.52)	1 (5.56)		0.525	3 (7.89)	2 (9.09)		0.611	5 (8.33)	4 (6.67)	0.449
pCR	4 (9.52)	1 (5.56)		0.525	3 (7.89)	2 (9.09)		0.611	5 (8.33)	4 (6.67)	0.449

(3) 临床疗效及 ORR

观察组的 ORR 率为 78.33%与对照组的 60.00%比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.885, P = 0.021$); 观察组 Stage II 的 ORR 率为 92.86%与 Stage III 的 44.44%比较, 差异有统计学意义($P < 0.000$); 其余各组临床疗效比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 3)。

Table 3. Comparison of clinical efficacy among different groups [n (%)]
表 3. 各组临床疗效比较[n (%)]

临床疗效	观察组								对照组 (n = 65)	χ^2	P
	Stage II (n = 42)	Stage III (n = 18)	χ^2	P	绝经前 (n = 38)	绝经后 (n = 22)	χ^2	P	合计 (n = 60)		
CR	4 (9.52)	3 (16.67)	0.349		4 (10.53)	3 (13.64)		0.510	7 (11.67)	3 (4.62)	0.131
PR	35 (83.33)	5 (27.28)	<0.000		26 (68.42)	14 (63.64)	0.552	0.316	40 (66.67)	36 (55.38)	1.660 0.134
SD	3 (7.14)	10 (55.56)	<0.000		8 (21.05)	5 (22.73)		0.562	13 (21.67)	24 (36.92)	3.485 0.078
PD	0 (0)	0 (0)	1.000		0 (0.00)	0 (0.00)		1.000	0 (0.00)	2 (3.08)	0.268
ORR	39 (92.86)	8 (44.44)	<0.000		30 (78.95)	17 (77.27)		0.562	47 (78.33)	39 (60.00)	4.885 0.021

(4) Ki-67 变化情况

观察组 Ki-67 变化值为 $25.45\% \pm 11.51\%$, 相比较对照组的 $20.34\% \pm 11.10\%$, 差异有统计学意义($t = 2.527, P = 0.013$); 观察组中 Stage II 的 Ki-67 变化值为 $27.38\% \pm 11.75\%$, 相比较 Stage III 的 $20.94\% \pm 2.31\%$, 差异有统计学意义($t = 2.037, P = 0.046$); 观察组中绝经前与绝经后患者的 Ki-67 变化值相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 4)。

Table 4. Variation of Ki-67 in each group
表 4. 各组 Ki-67 变化情况

	观察组								对照组 (n = 65)	t	P
	Stage II (n = 42)	Stage III (n = 18)	t	P	绝经前 (n = 38)	绝经后 (n = 22)	t	P	合计 (n = 60)		
Ki-67 变化值	$27.38\% \pm 11.75\%$	$20.94\% \pm 2.31\%$	2.037	0.046	$25.49\% \pm 12.21\%$	$25.55\% \pm 10.46\%$	-0.048	0.962	$25.45\% \pm 11.51\%$	$20.34\% \pm 11.10\%$	2.527 0.013

(5) 不良反应

观察组潮热发生率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.698, P = 0.014$), 观察组中 Stage II、Stage III 及绝经前、绝经后患者各不良反应发生率分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 5)。

Table 5. Incidence rate of adverse reactions in each group [n (%)]

表 5. 各组不良反应发生率[n (%)]

不良反应	研究组								合计 (n = 60)	对照组 (n = 65)		
	Stage II (n = 42)	Stage III (n = 18)	χ^2	P	绝经前 (n = 38)	绝经后 (n = 22)	χ^2	P		χ^2	P	
胃肠道反应	26 (61.90)	15 (83.33)	2.674	0.089	25 (65.79)	16 (72.73)	0.310	0.398	41 (68.33)	46 (70.77)	0.087	0.459
肝功能异常	5 (11.90)	2 (11.11)		0.651	4 (10.53)	3 (13.64)		0.510	7 (11.67)	10 (15.38)	0.367	0.366
骨髓抑制	22 (52.38)	12 (66.67)	1.047	0.231	21 (55.26)	13 (59.09)	0.083	0.494	34 (56.67)	40 (61.54)	0.307	0.355
潮热	19 (45.24)	9 (50.00)	0.115	0.477	16 (42.11)	12 (54.55)	0.866	0.254	28 (46.67)	17 (26.15)	5.698	0.014
体重增加	11 (26.19)	2 (11.11)		0.170	7 (18.42)	6 (27.27)		0.313	13 (21.67)	18 (27.69)	0.607	0.284
肌肉骨骼 症状	16 (38.10)	4 (22.22)	1.249	0.186	13 (34.21)	7 (31.82)	0.036	0.541	20 (33.33)	17 (26.15)	0.772	0.247
疲劳	17 (40.48)	4 (22.22)	1.845	0.144	11 (28.95)	10 (45.45)	1.669	0.156	21 (35.00)	18 (27.69)	0.776	0.246
失眠	18 (42.86)	11 (61.11)	1.681	0.155	17 (44.74)	12 (54.55)	0.537	0.321	29 (48.33)	23 (35.38)	2.153	0.099
子宫内膜 增厚	0 (0)	0 (0)		1.000	0 (0)	0 (0)		1.000	0	0		1.000
血栓栓塞	0 (0)	1 (5.56)		0.300	0 (0)	1 (4.55)		0.367	1	1		0.732

4. 讨论

国际癌症研究机构发布的 2020 年全球癌症报告数据显示, 乳腺癌新发病例为 226 万, 超过肺癌等其他癌症, 已成为世界第一大恶性肿瘤[14]。新辅助治疗是指患者术前先接受化疗、靶向治疗或内分泌治疗, 然后再行手术治疗的策略, 目前已成为局部晚期乳腺癌患者的标准治疗模式[15], 手术前辅助化疗可延长乳腺癌患者生存期[16]。新辅助化疗最初主要用于治疗局部晚期或不能手术的患者, 对新辅助化疗有效的患者可达到缩小肿瘤, 降低分期, 甚至病理完全缓解的目的, 从而增加手术切除的机会, 除了上述之外, 新辅助化疗的优点还包括: 1) 通过评估新辅助治疗后肿瘤对化疗药物的反应, 可以对后续的辅助治疗用药方案提供依据。2) 提高手术的保乳率。3) 新辅助化疗后行前哨淋巴结活检, 可以降低腋窝清扫比例[17]。TAC 方案被广泛应用在 HER-2 阴性乳腺癌的治疗中, 特别是推荐作为三阴性乳腺癌和 Luminal 型乳腺癌的初始治疗方案。其中由紫杉醇、环磷酰胺和吡柔比星组成的 TAC 方案较为经典, 该方案通过三种药物的联合使用, 发挥了各药物不同的作用机制, 从而增强了对乳腺癌细胞的杀灭能力, 提高了整体治疗的效果[18]。乳腺癌的内分泌治疗起源于 1896 年, 由英国的 Beatson 博士开创。经过一个多世纪的发展, 治疗方法不断演进, 涵盖了肾上腺切除、卵巢切除、雄激素、雌激素、孕激素、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, LHRHa)以及芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)等多种治疗手段[19]。目前临床上应用较多的是 SERMs、以及 AIs 等。SERMs 通过与 ER 结合, 阻断雌激素对受体的作用, 来达到治疗的目的。主要代表药物有他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群等[20]。他莫昔芬是首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于围绝经期激素受体阳性晚期乳腺癌的 SERMs, 早在 1977 年就已上市。作为第一代 SERMs, 他莫昔芬在乳腺组织中可以发挥拮抗雌激素的作用, 同时在子宫和骨骼中却表现出雌激素样的作用。因此, 尽管它能有效治疗乳腺癌, 但也可能导致一些不良反应, 如增加子宫内膜癌的风险。托瑞米芬是继

他莫昔芬之后,于1995年获得FDA批准用于乳腺癌治疗的另一种SERMs。它具有调节体内雌激素水平的作用,适合于那些对他莫昔芬不耐受的早期和晚期乳腺癌患者。此外,托瑞米芬还可用于术后复发和转移性乳腺癌的治疗。对于乳腺癌患者而言,托瑞米芬被视为一种相对安全且有效的治疗选择[21]。绝经前女性95%的雌激素来源于卵巢。而绝经后的女性卵巢功能减退,其体内雌激素主要来源于卵巢以外的其他组织分泌的雄烯二酮及睾酮在芳香化酶的作用下转化而成的雌激素。AIs是通过抑制芳香化酶的活性,从而阻断雄激素转化雌激素,因此AIs适用于绝经后患者。根据作用机制不同分为非甾体类和甾体类。研究表明,对于绝经后HR阳性乳腺癌,与他莫昔芬辅助治疗五年相比,第三代AIs的疗效更佳,能够显著降低乳腺癌复发和转移的风险,且毒副作用较低。常用的AIs有阿那曲唑,来曲唑,依西美坦等。依西美坦是一种高选择性的AIs,具有良好的治疗指数。它是一种人工合成的茚三唑类衍生物,不会抑制糖皮质激素、盐皮质激素或甲状腺功能的分泌,对癌变乳腺之外的其他器官和系统也没有毒性、诱变性或致癌性等不良影响,耐受性良好,副作用较小[22]。

本文分析了HR阳性/HER-2阴性乳腺癌患者在新辅助治疗期间化疗同时加内分泌治疗对比单独接受化疗的治疗效果。分析发现观察组与对照组pCR率并无统计学差异($P > 0.05$),和既往的研究结果相符[23]。在HR阳性、HER-2阴性乳腺癌患者中,pCR不是总生存期的有效替代终点[24],在新辅助内分泌治疗的试验中,ORR是反映内分泌治疗疗效的首选终点。接受联合治疗的观察组患者的ORR为78.33%,显著高于对照组的60.00% ($P < 0.05$)。一项研究发现托瑞米芬和紫杉醇联合使用对雌激素受体阳性的癌细胞系MCF-7和T-47D的杀伤表现出累加效应。联合治疗增加了细胞内紫杉醇的浓度,并且托瑞米芬和紫杉醇联合使用组的胞内紫杉醇浓度是他莫昔芬和紫杉醇联合使用组的1.5倍[25]。除此之外,托瑞米芬可通过调节MDR-1编码的P-糖蛋白,在ADR耐药细胞中展现化学增敏作用,并且增敏效果与托瑞米芬的剂量呈正相关[26]。托瑞米芬及其代谢物能够有效致敏阿霉素耐药的MCF-7/DOX细胞,托瑞米芬增敏效果也与浓度相关[27]。大量体内外实验也发现雌激素可促进化疗耐药因子BCL-2及MAPT表达升高,使ER α 与连接到MDR1启动子上的特异蛋白转录因子1相互作用,激活MDR1转录,降低化疗敏感性[28]。因此内分泌治疗可以提高癌细胞对化疗的敏感性,从而提升疗效,上述研究也为联合治疗提供了理论依据。联合治疗可使肿瘤细胞在宏观影像学层面出现明显缩小达到ORR标准。然而,可能存在一些对联合治疗不敏感的肿瘤细胞亚群。这些细胞可能处于休眠状态,或者具有特殊的耐药机制使内分泌治疗无法有效发挥作用。而这些残留的细胞在手术切除后被病理检测到,导致pCR率没有升高。除此之外,本文分析了联合治疗及单纯化疗对Ki-67的影响。Ki-67被广泛地用来评估肿瘤的增殖活性[29],多项研究表明Ki-67作为一项重要的生物学指标,其不光可以指导临床乳腺癌的诊断、治疗和预后评估,且其阳性值与乳腺癌浸润转移以及预后转归等均密切相关[30]-[32]。分析结果显示观察组以及对照组的Ki-67都有所下降,且观察组的患者Ki-67抑制率显著高于对照组($P < 0.05$)。Ki-67的降低意味着联合治疗在控制肿瘤细胞增殖方面具有显著的效果,这也可能是观察组ORR较高的一个重要原因。这也进一步证实了术前化疗联合内分泌治疗的临床益处。在不良反应方面,本研究统计了不良反应的发生率,包括胃肠道反应肝功能异常、骨髓抑制、潮热、体重增加、肌肉骨骼症状、疲劳、失眠、血栓栓塞、子宫内膜增厚。但由于血栓栓塞与子宫内膜增厚在临床上的发病率较低[33][34],且鉴于本研究的样本规模相对有限,所获取的结果可能存在一定程度的偏差,尚需进一步扩大样本量以获取更为精准的数据结论。其中潮热在观察组中的发生率要显著高于对照组($P < 0.05$),其余不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。潮热是内分泌治疗常见的副作用,尤其是在绝经期妇女中更为明显。内分泌治疗通过降低体内雌激素水平,可能引发一些内分泌相关的不适症状。本研究将观察组进一步分为Stage II、Stage III及绝经前组、绝经后组。结果显示,观察组中Stage II的临床疗效优于Stage III。可能是由于在肿瘤发展早期,肿瘤细胞的生物学特性相对较为单一,联合治疗能够更精准地针对肿瘤细胞的增殖通路进行干预,通过化疗药物的细胞毒

性作用以及内分泌治疗对激素依赖性肿瘤细胞生长的抑制,降低了肿瘤细胞的增殖活性,协同杀伤肿瘤细胞,从而使得治疗效果更优。然而,这一结果亦有可能是由于肿瘤本身分期较早所引发,即 Stage II 肿瘤在其生物学特性、对治疗的反应模式以及整体治疗耐受性等方面与 Stage III 肿瘤存在固有差异,从而致使在联合治疗过程中展现出更为良好的治疗效果,而并非完全归因于联合治疗方案在治疗中的独特优势,亦有可能为两者共同作用的结果。月经状态对 pCR 率、ORR 以及 Ki-67 的变化无显著影响($P > 0.05$)。这表明无论患者的月经状态如何,联合治疗均能有效提高疗效和降低 Ki-67,支持了联合治疗在不同月经状态患者中的临床应用。综上,化疗联合内分泌新辅助治疗可以提高 HR 阳性/HER-2 阴性乳腺癌的 ORR 率、改善 MP 分级以及降低 Ki-67,且安全性良好。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

国家自然科学基金资助(82274538);山东省自然科学基金资助(ZR2020MH357);泰安市科技创新发展项目(2020NS092);山东省医药卫生科技发展计划:2019WS406。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 包鹤龄,刘丽媛,方利文,等.中国乳腺癌专病队列研究:人群队列研究方法及其基线特征[J].中华流行病学杂志,2020,41(12):2040-2045.
- [2] Rugo, H.S., Rumble, R.B., Macrae, E., Barton, D.L., Connolly, H.K., Dickler, M.N., et al. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3069-3103. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.1487>
- [3] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., et al. (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *The Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
- [4] 秦威,李林,王楠,等.分子分型与乳腺癌新辅助化疗患者保乳手术率和病理完全缓解率的相关性分析[J].河南医学研究,2018,27(18):3286-3289.
- [5] Spring, L.M., Gupta, A., Reynolds, K.L., Gadd, M.A., Ellisen, L.W., Isakoff, S.J., et al. (2016) Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **2**, 1477-1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>
- [6] 邵志敏,吴旻,江泽飞,等.中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)[J].中国癌症杂志,2022,32(1):80-89.
- [7] 钟海鸣,莫淑芬,吴昱治.新辅助化疗联合内分泌治疗乳腺癌疗效观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(7):67-68.
- [8] 刘敏,易小容.TEC 方案联合他莫昔芬治疗 Luminal A 型乳腺癌的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药杂志,2021,14(18):137-139.
- [9] 陈园.化疗联合内分泌疗法对 Luminal A 型乳腺癌的疗效及生存期的影响分析[J].临床输血与检验,2019,21(5):517-520.
- [10] Members of Breast Cancer Expert Panel on Consensus 2020 (2020) Expert Panel Consensus on Pathological Diagnosis of Breast Cancer with Neoadjuvant Therapy, the 2020 Version. *Chinese Journal of Pathology*, **49**, 296-304.
- [11] Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., et al. (2009) New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer*, **45**, 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [12] 张忠诚.乳腺癌化疗患者不良反应分析[J].中国医药指南,2023,21(32):51-53.

- [13] Franzoi, M.A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., *et al.* (2021) Evidence-based Approaches for the Management of Side-Effects of Adjuvant Endocrine Therapy in Patients with Breast Cancer. *The Lancet Oncology*, **22**, e303-e313. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30666-5)
- [14] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [15] 毕钊, 王永胜. 乳腺癌新辅助治疗后局部区域处理降阶梯策略[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(4): 249-253.
- [16] 赵益浩, 张栋斌. TCH 新辅助化疗对中国 HER2 阳性乳腺癌患者有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(9): 659-664.
- [17] 杨玉闽, 王小毅. 乳腺癌新辅助化疗的最新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(37): 73-75.
- [18] 祝琴, 李远平, 赵雪云, 等. 聚乙二醇多柔比星脂质体联合双靶向药物治疗人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者临床研究[J]. 中国药业, 2022, 31(21): 95-98.
- [19] 张金宣. 内分泌药物对治疗乳腺癌的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016(89): 18-19.
- [20] 余沈桐, 韦伊芳, 马勇政, 等. 乳腺癌内分泌治疗耐药相关机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014(9): 2240-2244.
- [21] 朱丽喆, 李雄雄, 任予. 托瑞米芬与他莫昔芬在乳腺癌内分泌治疗的临床进展[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2017, 11(3): 204-207.
- [22] 梁国华, 张清媛, 赵文辉. 雌激素受体阳性乳腺癌中链非编码 RNA 与他莫昔芬耐药关系的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(9): 690-694.
- [23] Rimawi, M., Cecchini, R., Rastogi, P., Geyer, C., Fehrenbacher, L., Stella, P., *et al.* (2017) Abstract S3-06: A Phase III Trial Evaluating pCR in Patients with HR+, HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab (TCHP)+/- Estrogen Deprivation: NRG Oncology/NSABP B-52. *Cancer Research*, **77**, S3-06-S3-06. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs16-s3-06>
- [24] Goncalves, R., Reinert, T. and Ellis, M.J. (2017) Avoidance of Negative Results in Adjuvant Endocrine Therapy Trials for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2718-2719. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.0424>
- [25] Maruyama, S., Kuroiwa, S., Saimoto, A., *et al.* (2003) Combined Effects of Toremifene and Paclitaxel on Human Breast Cancer Cell Lines. *Gan to Kagaku Ryoho*, **30**, 669-675.
- [26] Kuroiwa, S., Maruyama, S., Okada, M., *et al.* (1998) The *in Vitro* Combination-Effect of Toremifene with CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, 5-Fluorouracil) on Growth of Various Human Mammary Carcinomas. *Gan to Kagaku Ryoho*, **25**, 1581-1589.
- [27] DeGregorio, M.W., Ford, J.M., Benz, C.C., *et al.* (2016) Toremifene: Pharmacologic and Pharmacokinetic Basis of Reversing Multi-Drug Resistance. *Journal of Clinical Oncology*, **7**, 1359-1364.
- [28] 翁苗苗, 梁梦迪, 黄越, 等. 激素受体阳性乳腺癌化疗同期内分泌治疗的研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(9): 1261-1265.
- [29] Scholzen, T. and Gerdes, J. (2000) The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *Journal of Cellular Physiology*, **182**, 311-322. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4652\(200003\)182:3<311::aid-jcp1>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4652(200003)182:3<311::aid-jcp1>3.0.co;2-9)
- [30] 张玉铃, 吴俊东, 潘东岳, 等. 乳腺癌新辅助化疗前后 Ki67 变化对疗效及预后的意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(3): 230-235, 245.
- [31] 张国平, 陈小龙, 杨传盛, 等. HER-2、Ki-67 及 CD147 在乳腺癌中的表达及对病情进展和预后生存的评估[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 66-70.
- [32] de Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G., Colozza, M., Mano, M.S., Durbecq, V., *et al.* (2007) Ki-67 as Prognostic Marker in Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies Involving 12,155 Patients. *British Journal of Cancer*, **96**, 1504-1513. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603756>
- [33] 邵书钦, 张英. 乳腺癌术后三苯氧胺治疗对子宫内膜病变的影响及其诊疗进展[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(1): 149-155.
- [34] 杨焕, 马靓, 沈俊, 等. 针对性干预对应用输液港行新辅助化疗的乳腺癌患者发生静脉血栓栓塞的影响[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023, 9(8): 1017-1020.