

CEF-60、CEF-75、CEF-100 方案对乳腺癌辅助化疗预后的研究

张彦 李曼 赵璐 乔京京

【摘要】 目的 比较 CEF-60、CEF-75 与 CEF-100 方案对浸润性乳腺癌辅助化疗的预后及不良反应。方法 214 例 I~III 期乳腺癌患者随机分为三组行术后辅助化疗, 表柔比星小剂量组 (CEF-60) 71 例, 表柔比星常规剂量组 (CEF-75) 74 例, 表柔比星大剂量组 (CEF-100) 69 例, 21 d 为一周期, 行 6~8 周期化疗。对三组患者的无病生存状况、生存状况及毒副反应进行分析。结果 CEF-60 组 1 年、3 年、5 年无病生存率及总生存率为 85.92%、67.61%、57.75% 及 94.37%、85.92%、74.65%, 均明显低于 CEF-75 及 CEF-100 组, 其中 CEF-60 与 CEF-75 及 CEF-100 组间 3 年、5 年无病生存率及 5 年总生存率差异有统计学意义 ($P=0.018$, $P=0.033$, $P=0.048$), CEF-75 与 CEF-100 组 1 年、3 年、5 年无病生存率及总生存率相当。CEF-100 组 III~IV 度白细胞下降发生率为 49.28%, 明显高于 CEF-75 及 CEF-60 组, 三组间差异有统计学意义 ($P=0.013$); CEF-100 组 III~IV 度消化道反应发生率为 36.23%, 明显高于 CEF-75 及 CEF-60 组, 三组间差异具有统计学意义 ($P=0.017$)。结论 CEF-75 是预后较好、毒副作用较小的乳腺癌辅助化疗适用方案。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌, 导管, 乳腺; 表柔比星; 预后; 毒副反应

Study on prognosis of CEF-60 regimen, CEF-75 regimen and CEF-100 regimen as adjuvant therapy for breast cancer ZHANG Yan, LI Man, ZHAO Lu, QIAO Jing-jing. Department of Medical Oncology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China

Corresponding author: LI Man, Email: liman126126@163.com

【Abstract】 Objective To compare the prognosis and side effects of CEF-60 regimen, CEF-75 regimen and CEF-100 regimen as adjuvant therapy for breast cancer. **Methods** 214 patients who had stage I to III breast cancer were randomly divided into CEF-60 group with 71 cases, CEF-75 group with 74 cases, CEF-100 group with 69 cases, all patients received adjuvant therapy after operation, 21 days one period, for 6 to 8 periods. The data of disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and toxicity were retrospectively analyzed. **Results** The 1-year, 3-year, 5-year DFS and 1-year, 3-year, 5-year OS of CEF-60 group were 85.92%, 67.61%, 57.75% and 94.37%, 85.92%, 74.65%, were lower than CEF-75 group and CEF-100 group. The 3-year, 5-year DFS and 5-year OS of these three groups had statistical difference ($P=0.018$, $P=0.033$, $P=0.048$). The 1-year, 3-year, 5-year DFS and 1-year, 3-year, 5-year OS of CEF-75 group were similar to the CEF-100 group. The incidence of degree III to IV leucocytes reduced in CEF-100 group was 49.28%, apparently higher than CEF-60 group and CEF-75 group, the difference of these three groups had statistical significance ($P=0.013$). The incidence of degree III to IV alimentary tract in CEF-100 group was 36.23%, apparently higher than CEF-60 group and CEF-75 group, the difference of these three groups had statistical significance ($P=0.017$). **Conclusion** CEF-75 regimen is the best choice of these three regimens which has good prognosis and little toxic reaction.

【Key words】 Breast neoplasms; Carcinoma, ductal, breast; Epirubicin; Prognosis; Toxic reaction

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病率呈上升趋势^[1]。手术是治疗乳腺癌的最主要

的方式, 在浸润性乳腺癌中, 术后辅助化疗可以明显延长生存时间及降低复发转移的风险^[2]。蒽环类药物是目前大家公认的治疗乳腺癌的首选药物^[3-4], CEF方案是辅助化疗中的标准方案。目前全世界范围内对于蒽环类药物的使用剂量存在争议, 同时基于蒽环类药物具有较重的骨髓毒性及剂量限制性心脏毒性, 选择一

个有较好的疗效而毒副反应小的剂量, 在临床工作中至关重要。本研究拟比较CEF方案中表柔比星三个剂量(60 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m²)之间的预后及不良反应, 从而找到一个合适的治疗剂量。

资料与方法

1. 一般资料: 选取大连医科大学附属二院 2005年6月1日至2008年6月1日的 I~III期女性浸润性乳腺癌患者 214 例, 分期标准为 AJCC 乳腺癌分期标准第六版。所有患者均于我院行乳腺癌根治术或改良根治术, 其中根治术共 35 例, 改良根治术 179 例; 均有明确的病理诊断及免疫组化确诊为原发性浸润性乳腺癌, 同时详细描述 ER、PR 受体及 HerB-2 表达情况。随机分为 3 组, 行 CEF-60 方案 71 例, CEF-75 方案 74 例, CEF-100 方案 69 例, 三组之间按年龄、分期、肿块大小、区域淋巴结转移、ER/PR 表达、HerB-2 表达等因素进行比较, 差异无统计学意义, 均衡性良好(表 1)。

表 1 CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组临床资料特点

临床特征	CEF-60		CEF-75		CEF-100		χ^2 值	P 值
	例数	%	例数	%	例数	%		
年龄							3.164	0.206
≤35 岁	3	4.23	11	14.86	5	7.25		
36~55 岁	48	67.61	47	63.51	49	71.01		
≥56 岁	20	28.17	16	21.62	15	21.74		
临床分期							0.494	0.781
I	16	22.54	19	25.68	18	26.09		
II	34	47.89	33	44.58	34	49.28		
III	21	29.58	22	29.73	17	24.64		
浸润深度							1.172	0.557
T1	31	43.66	28	37.84	29	42.03		
T2	32	45.07	37	50.00	38	55.07		
T3~4	8	11.27	9	12.16	2	2.90		
淋巴结转移							0.528	0.768
N0	32	45.07	34	45.95	37	53.62		
N1	23	32.39	20	27.03	15	21.74		
N2	11	15.49	14	18.92	10	14.49		
N3	5	7.04	6	8.11	7	10.14		
ER/PR 表达							1.523	0.467
双阳性	5	7.04	8	10.81	12	17.39		
单阳性	16	22.54	15	20.27	13	18.84		
双阴性	50	70.42	52	70.27	44	63.77		
HerB-2 表达							2.136	0.344
-/+	21	29.58	33	44.59	21	30.43		
++	42	59.15	31	41.89	42	60.87		
+++	8	11.27	10	13.51	6	8.70		

2. 化疗方案: 所有的患者均接受 CEF 方案辅助化疗。具体方案: 每组环磷酰胺及氟尿嘧啶剂量用量相同, 分别为 600 mg/m² d1 及 500 mg/m² d1, 表柔比星用药分别为: 60 mg/m² d1、75 mg/m² d1、100 mg/m² d1。21 d 为 1 周期, 所有患者均接受 6 周期化疗。化疗期间两组均常规予以托烷司琼止吐, 泮托拉唑抑酸等治疗。化疗后根据患者个体情况予以相应的内分泌治疗及放疗。

3. 毒副反应: 评价标准按照 WHO 化疗药物急性、亚急性毒性分级标准, 在每周化疗结束后根据临床观察及实验室检查对不良反应进行评价。

4. 随访: 从治疗第 1 天开始, 采用门诊复查、信件、电话随访等方法, 以死亡或随访满 5 年为终点。无病生存时间指从开始随访至首次复发的时间, 生存时间指从开始随访到死亡或随访截止的时间。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学处理, 计数资料采用卡方检验, 等级资料采用秩和检验, 无病生存及总生存计算采用 Kaplan-Meier 法分析三组间无病生存(disease-free survival, DFS)及总生存(overall survival, OS), 用 Log-rank 检验比较三组生存率。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、疗效及预后

1. 三组间无病生存率的比较: CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组之间 3 年、5 年无病生存率差异有统计学意义(P=0.033, P=0.018), 1 年无病生存率无明显差异。组间两两比较时, CEF-60 组 3 年无病生存率明显低于 CEF-75、CEF-100 组(P=0.039, P=0.023), CEF-60 组 5 年无病生存率也明显低于 CEF-75、CEF-100 组(P=0.035, P=0.009), 差异具有统计学意义, 而 CEF-75 及 CEF-100 之间 1 年、3 年、5 年无病生存率均无明显差异。见表 2。

2. 三组间总生存率的比较: CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组之间 5 年总生存率差异有统计学意义(P=0.048), 1 年、3 年总生存率无明显差异。组间两两比较时, CEF-60 组 5 年总生存率明显低于 CEF-100 组, 差异具有统计学意义(P=0.019), 而 CEF-75 及 CEF-100 之间 1 年、3 年、5 年总生存率均无明显差异。见表 3。

3. 运用 kaplan meier 方法绘制无病生存时间曲线及总生存时间曲线(图 1, 2): CEF-60 组 DFS 及 OS 曲线下降低明显, 三组间无病生存率及总生存率差异具有统计学意义(P=0.005, P=0.016)

4. 复发转移情况: CEF-60 组复发转移共 30 例,

其中出现一个转移部位 18 例, 2 个转移部位 7 例, 3 个或 3 个以上转移部位 5 例, 出现肺转移 7 例, 骨转移 10 例, 脑转移 2 例, 淋巴结转移 3 例, 局部胸壁转移 7 例, 肝脏转移 5 例; CEF-75 组复发转移共 19 例, 其中出现一个转移部位 11 例, 2 个转移部位 5 例, 3 个或 3 个以上转移部位 3 例, 出现肺转移 5 例, 骨转移 9 例, 脑转移 0 例, 淋巴结转移 5 例, 局部胸壁转移 6 例, 肝脏转移 2 例; CEF-100 组复发转移共 15 例, 其中出现一个转移部位 8 例, 2 个转移部位 5 例, 3 个或 3 个以上转移部位 2 例, 出现肺转移 8 例, 骨转移 9 例, 脑转移 1 例, 淋巴结转移 7 例, 局部胸壁转移 3 例, 肝脏转移 1 例。

二、毒副反应

血液毒性, CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组之间毒性白细胞下降发生率差异具有统计学意义 ($P=0.013$)。CEF-100 组白细胞下降发生率明显高于 CEF-75 及 CEF-60 组, 三组间血红蛋白下降、血小板下降发生率差异均无统计学意义; 消化系统, CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组之间恶心呕吐发生率差异具有统计学意义 ($P=0.017$), CEF-100 组恶心呕吐发生率明显高于 CEF-75 及 CEF-60 组。心脏毒性, CEF-60 组出现心电图改变 2 例, 心肌酶升高 1 例, CEF-75 组

出现心电图改变 5 例, 心肌酶升高 0 例, CEF-100 组出现心电图改变 6 例, 心肌酶升高 2 例, 充血性心力衰竭 1 例。三组间转氨酶升高发生率及感染的发生率均无统计学差异。见表 4。

讨 论

蒽环类药物是目前乳腺癌新辅助化疗、辅助化疗以及姑息化疗中最重要的药物之一^[5-6], 其在乳腺癌治疗中的地位无可替代。蒽环类药物最重要的特点是其疗效与剂量显著相关^[7-8], 多项临床研究比较了不同种类蒽环类药物不同剂量的疗效, GALGB8541 比较 CAF 方案中多柔比星 30 mg/m²×4, 40 mg/m²×6, 60 mg/m²×4, 比较两组 RFS 及 OS, 结果表示剂量为 40、60 mg/m² 组疗效优于 30 mg/m² 组^[9]; GALGB9344 比较 AC 方案中多柔比星 60 mg/m²、75 mg/m² 和 90 mg/m² 三个不同剂量的 RFS, 结果未显示统计学差异^[10]; 这两项研究说明阿霉素高剂量组, 当剂量达到 60 mg/m² 以上, 其疗效不随剂量的增加而增加, 而阿霉素的毒副作用却与剂量密切相关。法国一项研究比较 CEF 方案中表柔比星 50 mg/m² 和 100 mg/m² 两种剂量, 其结果显示 100 mg/m² 组 RFS 及 OS 均高于 50 mg/m² 组^[11]。由于表柔比星的骨髓毒性及心脏毒性明显低于阿霉

表 2 CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组 1 年、3 年、5 年无病生存率的比较

组别	1 年无病生存状态			3 年无病生存状态			5 年无病生存状态		
	进展(例)	未进展(例)	无病生存率(%)	进展(例)	未进展(例)	无病生存率(%)	进展(例)	未进展(例)	无病生存率(%)
CEF-60	10	61	85.92	23	48	67.61	30	41	57.75
CEF-75	5	69	93.24	13	61	82.43	19	55	74.32
CEF-100	4	65	94.20	11	58	84.06	15	54	78.26
合计	19	195	91.12	47	167	78.04	64	150	70.09
χ^2 值	3.600			6.801			7.991		
P 值	0.165			0.033			0.018		

表 3 CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组 1 年、3 年、5 年总生存率的比较

组别	1 年生存状态			3 年生存状态			5 年生存状态		
	死亡(例)	生存(例)	总生存率(%)	死亡(例)	生存(例)	总生存率(%)	死亡(例)	生存(例)	总生存率(%)
CEF-60	4	67	94.37	10	61	85.92	18	53	74.65
CEF-75	2	72	97.30	5	69	93.24	11	63	85.14
CEF-100	2	67	97.10	4	65	94.20	7	62	89.86
合计	8	206	96.26	19	195	91.12	36	178	83.18
χ^2 值	1.065			3.600			6.093		
P 值	0.587			0.165			0.048		

表 4 CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组之间毒副反应比较[例, (%)]

组别	血液系统			消化系统	心脏毒性			转氨酶	感染
	WBC(III~IV)	HGB(III~IV)	PLT(III~IV)	恶心呕吐(III~IV)	ECG	心肌酶	心衰	ALT/AST 升高(III~IV)	
CEF-60	19(26.76)	3(4.23)	1(1.41)	12(14.08)	2(2.82)	1(1.41)	0	2(2.82)	4(5.63)
CEF-75	23(31.08)	4(5.41)	3(4.05)	15(20.27)	5(6.76)	0	0	3(4.05)	6(8.11)
CEF-100	34(49.28)	7(10.14)	4(5.80)	25(36.23)	6(8.70)	2(2.90)	1(1.45)	4(5.80)	7(10.14)
P 值	0.013	0.326	0.386	0.017	0.331	0.338	0.348	0.678	0.613

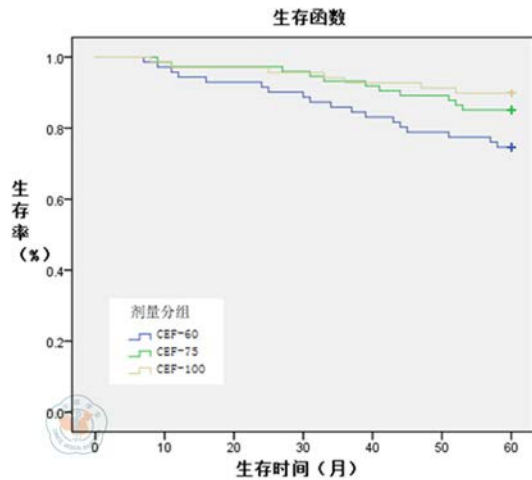


图1 三组生存曲线

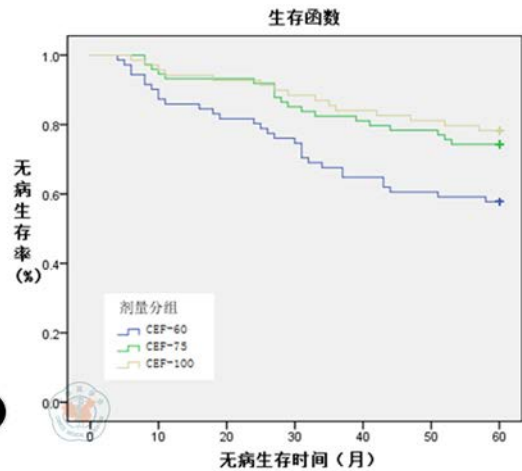


图2 三组无病生存曲线

素，而疗效相当，临床上表柔比星已逐渐替代了阿霉素的使⽤。然⽽关于表柔比星的研究，国际知名的研究较少，且没有明确关于表柔比星介于 50~100 mg/m² 之间剂量的疗效分析的研究结论，同时国内关于表柔比星剂量的规模化研究也甚少，本研究比较了含蒽环类常用方案 CEF，表柔比星三个不同剂量（60 mg/m²，75 mg/m²，100 mg/m²）组的 1 年、3 年、5 年无病生存率及总生存率，结果显示：CEF-60 组的近期疗效明显低于 CEF-75 及 CEF-100 两组，其中 CEF-60 组的 3 年、5 年无病生存率及 5 年总生存率均明显低于其他两组，差异具有统计学意义；而 CEF-75 及 CEF-100 两组疗效相近。

同时蒽环类药物的毒副作用也是困扰临床工作的一个大难题，蒽环类药物具有较重的胃肠道毒性、骨髓毒性，脱发，以及剂量限制性心脏毒性，这往往是临床中患者无法耐受化疗的主要原因^[12]。其中最严重且不可逆的不良反应为剂量累积性心脏毒性，可表现为左心室射血分数（LVEF）下降、心律失常（心电图改变）、充血性心力衰竭、心肌梗死等，阿霉素引起心脏毒性的平均累积剂量是 468 mg/m²，表柔比星为 935 mg/m²，临床工作中为了获得长期规范的治疗，表柔比星运用越来越普遍，在保证疗效的同时，找到一个毒副反应较小的表柔比星剂量方案化疗，对临床工作有重要意义。本研究同时比较了 CEF-60、CEF-75、CEF-100 三组的毒副反应。毒副作用中，CEF-100 组的不良反应发生率明显高于 CEF-60 及 CEF-75 两组，CEF-60 与 CEF-75 间不良反应发生率相当，三组间的 III~IV 度白细胞下降发生率以及 III~IV 度消化道反应差异具有统计学意义。CEF-100 组中出现 1 例充血性心力衰竭。

基于以上结果，CEF-75 组是三组中疗效较好，不良反应较小的方案，推荐临床工作中选择。

参 考 文 献

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
- [2] 吕振海, 贾志芳. 改良根治术治疗乳腺癌 2680 例疗效分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3: 1208-1212.
- [3] 胡滢, 齐晓伟. 乳腺癌国际研究组 001III 期随机临床试验的 10 年随访结果[J/CD]. 中华乳腺癌杂志: 电子版, 2013, 7: 1.
- [4] Clarke MJ. WITHDRAWN: Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 8: CD000487.
- [5] 孙冰, 宋三泰, 江泽飞, 等. 乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素分析. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35: 5.
- [6] Poole CJ, Earl HM, Hiller L, et al. Epirubicin and Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as adjuvant for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1851-1862.
- [7] Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR, et al. Effects of high-dose and Conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer*, 2006, 7: 67-78.
- [8] 江泽飞, 宋三泰. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27: 193-195.
- [9] Gennari A, Maria PS, Paolo P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 14-20.
- [10] Henderson IC, Berry D, Demertri G, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 976-983.
- [11] French Adjuvant Study Group. Benefit of a high dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 602-611.
- [12] 李津凯. CEF-100 方案与 CEF-60 方案对乳腺癌辅助化疗临床耐受性的随机对照研究. *现代中西医结合杂志*, 2011, 3: 271-273.

(收稿日期: 2013-09-09)

(本文编辑: 梁雷)