

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合放疗治疗不同分子亚型老年乳腺浸润性小叶癌的效果及预后影响因素分析

李 静¹, 王志芬¹, 李 颖², 刘 峥¹

1. 邯郸市中心医院 肿瘤三科, 河北 邯郸 056001

2. 河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050011

摘要: **目的** 探讨注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合放疗治疗不同分子亚型老年乳腺浸润性小叶癌患者的临床效果及预后的影响因素。**方法** 选择2016—2017年于邯郸市中心医院和河北医科大学第四医院就诊的晚期乳腺浸润性小叶癌患者200例进行前瞻性研究。按随机数字表法将患者随机分为对照组和试验组, 每组100例, 根据分子亚型又将两组分别分为Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性。对照组采用每天1次, 每次1.8~2.0 Gy的常规分割放疗方案, 每周照射5 d, 共放疗25~28次。试验组放疗方式同对照组, 在放疗期间给予注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 剂量为260 mg·m⁻², 静脉滴注30 min, 每3周给药1次, 至放疗结束。分析比较两组患者近期疗效、治疗后1年乳房外形评级情况、5年无病生存率及复发率, 记录治疗期间不良反应发生情况。**结果** 试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者的总有效率(RR, 60.00%、53.85%、83.33%、88.10%)均显著高于对照组同亚型的RR(10.00%、14.29%、62.50%、73.17%), 差异显著($P < 0.05$); 试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者的肿瘤控制率(DCR, 80.00%、84.62%、93.33%、100.00%)均显著高于对照组同亚型的DCR(20.00%、50.00%、81.25%、92.68%), 差异显著($P < 0.05$)。试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者治疗后1年乳房外形优良率均高于对照组同亚型($P < 0.05$)。不同的年龄、临床近期疗效、分子分型、治疗措施的乳腺癌患者, 其5年无病生存率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistics回归分析结果显示, 65~70岁为5年无病生存的保护性因素, 分子分型、治疗措施为5年无病生存的独立影响因素。试验组与对照组的胃肠道不良反应发生率分别为45.26%、41.24% ($P > 0.05$), 试验组与对照组的血液学异常不良反应发生率分别为56.84%、53.61% ($P > 0.05$)。**结论** 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合放疗能有效提升不同分子亚型老年乳腺浸润性小叶癌患者的近期疗效, 改善治疗后1年乳房外形评级, 提高患者5年无病生存率, 安全性较高。而影响患者预后的主要因素为年龄、分子分型、治疗措施, 临床上应考虑采取有效措施来改善预后。

关键词: 注射用紫杉醇(白蛋白结合型); 放疗; 分子亚型; 乳腺浸润性小叶癌; 生存期; 预后

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)07-1368-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.019

Effect of Paclitaxel for Injection (albumin binding) combined with radiotherapy in treatment of elderly patients with different molecular subtypes of invasive lobular breast cancer and analysis of prognostic factors

LI Jing¹, WANG Zhifen¹, LI Ying², LIU Zheng¹

1. Third Department of Oncology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

2. Department of Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Objective To investigate clinical effect and prognostic factors of Paclitaxel for Injection (albumin binding) combined with radiotherapy in treatment of different molecular subtypes of elderly patients with invasive lobular carcinoma of the breast. **Methods** A prospective study was conducted on 200 patients with advanced invasive lobular carcinoma of breast treated in Handan Central Hospital and the Fourth Hospital of Hebei Medical University from 2016 to 2017. The patients were randomly divided into control group and experimental group with 100 cases in each group according to the random number table method. According to the

收稿日期: 2022-02-09

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会重点科技研究计划项目(20190193)

第一作者: 李 静(1984—), 女, 汉族, 河北省邯郸市人, 主治医师, 研究方向为肿瘤放疗与化疗。E-mail: wwt2242@163.com

molecular subtypes, the two groups were divided into Luminal type A, Luminal type B, HER-2 overexpression type and triple-negative type respectively. Patients in the control group received conventional fractionated radiotherapy of 1.8—2.0 Gy once a day for five days a week, 25—28 times in total. The radiotherapy method of the experimental group was the same as that of the control group. During radiotherapy, Paclitaxel for Injection was given at a dose of $260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, intravenous drip for 30 minutes, once every three weeks until the end of radiotherapy. The short-term curative effect, one-year breast shape rating, five-year disease-free survival rate and recurrence rate of the two groups were analyzed and compared, and the occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results** The total effective rates (RR, 60.00%, 53.85%, 83.33%, 88.10%) of patients with triple-negative, HER-2, Luminal B, and Luminal A in the experimental group were significantly higher than those of the same subtype in the control group (10.00%, 14.29%, 62.50%, 73.17%) ($P < 0.05$). The tumor control rate (DCR, 80.00%, 84.62%, 93.33%, 100.00%) of patients with triple-negative, HER-2, Luminal B, and Luminal A in the experimental group was significantly higher than that of patients with the same subtype in the control group (20.00%, 50.00%, 81.25%, 92.68%) ($P < 0.05$). One year after treatment, the excellent rate of one-year breast shape rating of the triple-negative type, HER-2, Luminal B and Luminal A type patients in the experimental group was higher than that of the same subtype in the control group ($P < 0.05$). The five-year disease-free survival rate of breast cancer patients with different ages, short-term clinical efficacy, molecular typing and treatment was significantly different ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that 65—70 years old was the protective factor for five-year disease-free survival, and molecular typing and treatment was the independent influencing factor for five-year disease-free survival. The incidence of gastrointestinal adverse reactions in the experimental group and the control group were 45.26% and 41.24% respectively ($P > 0.05$), and the incidence of hematological abnormal adverse reactions in the experimental group and the control group were 56.84% and 53.61% respectively ($P > 0.05$). **Conclusion** Albumin binding paclitaxel combined with radiotherapy can effectively improve the short-term efficacy of different molecular subtypes of elderly patients with invasive lobular carcinoma of the breast, improve the breast shape rating one year after treatment, and improve the 5-year disease-free survival rate of patients with high safety. The main factors affecting the prognosis of patients are age, molecular typing and treatment. Effective measures should be taken to improve the prognosis.

Key words: Paclitaxel for Injection (albumin binding); radiotherapy; molecular subtype; invasive lobular carcinoma of breast; lifetime; prognosis

浸润性小叶癌属于一种比较特殊的乳腺癌,目前因其发生率较高,越来越受到重视,既往,乳腺浸润性小叶癌的分型被认为是预后的预测因素。乳腺浸润性小叶癌的分型对于治疗方法的选择和预后判断具有十分重要的价值^[1]。临床上采用免疫组化法对乳腺癌患者的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)的表达情况进行检测,将其分为Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴型4类^[2]。虽然乳腺浸润性小叶癌的发生率逐年增加,但对其具体发病机制研究较少。当前关于乳腺浸润性小叶癌预后影响因素的报道仍较少,辅助化疗方法的选择更是寥寥无几。常规分割放疗方案是结合瘤床区情况明确放疗的单次剂量及总剂量,必须确保足够的剂量以杀灭癌细胞,疗程过长会降低一些患者的耐受性,进而中途放弃治疗,或导致治疗依从性不高的情况^[3]。基于当前的放疗技术,同步放化疗对于一些局部晚期实体瘤患者的疗效已得到认可^[4]。紫杉醇是一种具有细胞毒性的化疗类药物,普遍应用于乳腺癌的治疗,白蛋白结合型紫杉醇是新型的紫杉醇制剂,其将人血白蛋白作为载体,水溶性较高,在

肿瘤组织中具有较好的分布性,疗效显著并且安全性较高^[5]。本研究观察白蛋白结合型紫杉醇联合放疗治疗不同分子亚型老年乳腺浸润性小叶癌的效果,并分析预后的影响因素,将有助于加深对乳腺浸润性小叶癌的认知,为临床上晚期乳腺癌的治疗及预后判断提供新的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016—2017年于邯郸市中心医院、河北医科大学第四医院就诊的晚期乳腺浸润性小叶癌患者200例(样本量估算方法:事先获得两组的预期率,根据一类错误和把握度计算样本量)进行前瞻性研究。患者均为女性,年龄65~75岁,胸壁或锁骨淋巴结转移时间1~3年;转移灶数目1~3个63例,>3个137例;分子亚型:Luminal A[ER和(或)PR(+)、HER-2(-)]型83例,Luminal B[ER和(或)PR(+)、HER-2(+)]型62例,HER-2过表达型[ER(-)、PR(-)、HER-2(+)]31例,三阴型[ER(-)、PR(-)、HER-2(-)]24例。按随机数字表法将患者随机分为对照组和试验组,每组100例,根据分子亚型又将两组分别分为Luminal A型、Luminal B型、

HER-2 过表达型和三阴性。所有患者均知晓该研究并签署知情同意书,本研究经邯郸市中心医院伦理委员会批准(IAEDC2015121612-63)。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有病例均有明确病理诊断,符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》,证实为浸润性小叶癌^[6],有ER、PR、HER-2免疫组化结果;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)功能状态评分Karnofsky(卡氏评分,KPS) > 90 分;(4)明确1个或多个部位存在转移灶;(5)征得患者知情同意;(6)预计生存期 ≥ 3 个月。

1.2.2 排除标准 (1)伴有其他恶性肿瘤者;(2)心、肝、肾等重要脏器严重病变者;(3)未经治疗已发生远处转移者;(4)由于其他原因未能完成放疗者;(5)随访资料不完整;(6)对本研究使用的化疗药物过敏者;(7)存在放疗禁忌症。

1.3 干预方法

1.3.1 对照组 采用瓦里安医疗设备(中国)有限公司生产的(UNIQUE)直线加速器,照射部位为胸壁、锁骨上下淋巴结区域。胸壁照射采用6 MeV的高能电子线,锁骨上下淋巴结区域照射采用6 MV的X射线,采用每天1次,每次1.8~2.0 Gy的常规分割放疗方案,每周照射5 d,共放疗25~28次。

1.3.2 试验组 放疗方式同对照组,在放疗期间给予注射用紫杉醇(白蛋白结合型,商品名:克艾力,生产厂家:石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20183044,规格:每支100 mg,生产批号:20160108、20170210),剂量为 $260 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注30 min,每3周给药1次,至放疗结束。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效评价 近期疗效标准根据实体瘤疗效评价标准RECIST(1.1版)^[7]进行。完全缓解(CR):所有可测量病灶完全消失,或所有病变淋巴结直径 $< 10 \text{ mm}$;部分缓解(PR):可测量病灶短直径之和缩小 $> 30\%$;进展(PD):可测量病灶短直径之和增大 $> 20\%$ 或出现新病灶;稳定(SD):可测量病灶短直径之和缩小未达到PR标准,或增大未

达到PD标准。

总有效率(RR)=(CR+PR)例数/总例数

肿瘤控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数

1.4.2 治疗后1年乳房外形评级情况 参考乳房外形评级标准^[8]评价治疗后1年患者的乳房外形情况。优:双侧乳房形状、大小基本一致,触诊患侧乳腺连续,可伴疤痕瘤或轻度增厚,但并不影响外观;良:患侧乳房形状、大小与对侧稍有不一致,色素稍有改变,腺体、疤痕瘤致乳腺外观稍有改变,但对乳腺外观影响较小;一般:双侧乳腺形状、大小不一致或缺失(缺失 $\leq 1/4$),色素显著发生改变,腺体、疤痕瘤致乳腺外观改变较大;差:双侧乳腺形状、大小严重不一致或缺失(缺失 $> 1/4$),色素变化显著,腺体、疤痕增生可致乳腺外形显著改变。

优良率=(优+良)例数/总例数

1.4.3 5年无病生存率及复发率 治疗后随访5年,随访以电话、网络随访和入院复查等方式进行。记录两组患者治疗后5年无病生存率及复发率。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

所有数据均采用SPSS 20.0软件分析。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,组间比较采用卡方分割法,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

对照组患者年龄65~75岁;胸壁或锁骨淋巴结转移时间1~3年。试验组患者年龄65~75岁,胸壁或锁骨淋巴结转移时间1~3年;两组患者年龄、转移时间、转移灶数目、分子亚型等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 随访及脱落情况

所有患者自治疗后第1天开始随访,随访截止日期为2022年1月1日。无病生存(disease-free survival, DFS)时间定义为治疗后第1天至第1次局

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	胸壁或锁骨淋巴结转移时间/年	转移灶数目/例		分子亚型/例			
				1~3个	>3个	三阴性	HER-2过表达型	Luminal B型	Luminal A型
对照	100	68.22 \pm 5.09	2.04 \pm 0.11	30	70	11	16	32	41
试验	100	67.12 \pm 5.16	2.03 \pm 0.13	33	67	13	15	30	42

部复发或远处转移的时间段。所有患者随访5年，共失访8例，对照组失访3例，试验组失访5例，失访原因有缺乏健康教育、患者及其家属对随访不够重视、电话号码存在错误以及随访流程不够规范化等。

2.3 两组近期疗效比较

试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者的RR分别为60.00%、53.85%、83.33%、88.10%，对照组各亚型的RR分别为10.00%、14.29%、62.50%、73.17%，试验组各亚型的RR均高于对照组同亚型的RR(χ^2 值分别为4.361、5.079、8.300、9.780, $P < 0.05$)；试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者的DCR分别为80.00%、84.62%、93.33%、100.00%，对照组各亚型的DCR分别为20.00%、50.00%、81.25%、92.68%，试验组各亚型的DCR均高于对照组同亚型的DCR(χ^2 值分别为5.714、3.889、4.944、10.500, $P <$

0.05)。见表2。

2.4 两组治疗后1年乳房外形评级情况比较

试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者治疗后1年乳房外形优良率分别为70.00%、69.23%、90.00%、92.86%，对照组各亚型的乳房外形优良率分别为20.00%、21.43%、68.75%、73.17%，试验组各亚型的乳房外形优良率均高于对照组(χ^2 值分别为5.557、6.675、10.370、18.883, $P < 0.05$)。见表3。

2.5 两组5年无病生存率及复发率比较

试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型患者5年无病生存率分别为70.00%、61.54%、86.67%、90.48%，对照组各亚型的5年无病生存率分别为20.00%、14.29%、65.63%、75.61%，试验组各亚型的5年无病生存率均高于对照组(χ^2 值分别为4.008、6.906、9.187、10.769, $P < 0.05$)。试验组三阴性、HER-2过表达型、Luminal B型、Luminal A型复发率与对照组

表2 两组临床近期疗效比较

Table 2 Comparison of clinical short-term efficacy between two groups

组别	分子亚型	n/例	CR/例	PR/例	PD/例	SD/例	RR/%	DCR/%
对照	三阴性	10	0	1	8	1	10.00	20.00
	HER-2过表达型	14	1	1	7	5	14.29	50.00
	Luminal B型	32	10	10	6	6	62.50	81.25
	Luminal A型	41	10	20	3	8	73.17	92.68
试验	三阴性	10	1	5	2	2	60.00*	80.00*
	HER-2过表达型	13	2	5	2	4	53.85*	84.62*
	Luminal B型	30	10	15	2	3	83.33*	93.33*
	Luminal A型	42	15	22	0	5	88.10*	100.00*

与对照组同分子亚型比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same molecular subtype of control group

表3 两组治疗后1年患者乳房外形评级情况比较

Table 3 Comparison of breast shape grading in one year after treatment between two groups

组别	分子亚型	n/例	乳房外形评级/例				优良率/%
			优	良	一般	差	
对照	三阴性	10	0	2	7	1	20.00
	HER-2过表达型	14	1	2	6	5	21.43
	Luminal B型	32	11	11	5	5	68.75
	Luminal A型	41	11	19	5	6	73.17
试验	三阴性	10	1	6	2	1	70.00*
	HER-2过表达型	13	2	7	2	2	69.23*
	Luminal B型	30	11	16	2	1	90.00*
	Luminal A型	42	15	24	2	1	92.86*

与对照组同分子亚型比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same molecular subtype of control group

比较无统计学差异($P>0.05$)。见表4。

2.6 影响患者预后的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、临床近期疗效、分子分型、治疗措施对患者的5年无病生存率有显著影响($P<0.05$)。原发肿瘤直径及转移灶数目对患者的5年无病生存率影响不显著,见表5。

2.7 影响患者预后的 Logistic 回归分析

以5年无病生存(定义“否”=0,“是”=1)作为

因变量,将单因素筛选出的因素作为自变量,具体赋值:年龄“65~69岁”=0,“70~75岁”=1;临床近期疗效“CR”=0、“PR”=1、“PD”=2、“SD”=3;治疗措施“单一放疗”=0,“放疗+紫杉醇”=1),进行Logistics回归分析,结果显示年龄65~70岁为5年无病生存的保护性因素,分子分型、治疗措施为5年无病生存的独立影响因素。见表6。

表4 两组5年无病生存率及复发率比较

Table 4 Comparison of five-year disease-free survival rate and recurrence rate between two groups

组别	分子亚型	n/例	5年无病生存/例(占比/%)	同侧复发/例(占比/%)	远处复发率/%
对照	三阴型	10	2(20.00)	3(30.00)	20.00
	HER-2过表达型	14	2(14.29)	1(7.14)	7.14
	Luminal B型	32	21(65.63)	1(3.13)	0.00
	Luminal A型	41	31(75.61)	0(0.00)	0.00
试验	三阴型	10	7(70.00)*	2(20.00)	10.00
	HER-2过表达型	13	8(61.54)*	1(7.69)	0.00
	Luminal B型	30	26(86.67)*	1(3.33)	0.00
	Luminal A型	42	38(90.48)*	0(0.00)	0.00

与对照组同分子亚型比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same molecular subtype of control group

表5 影响患者预后的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of prognosis

临床特征		n/例	5年无病生存/例(占比/%)	χ^2	P值
年龄	65~69岁	110	91(82.73)	19.020	0.000
	70~75岁	82	44(53.66)		
临床近期疗效	CR	49	40(81.63)	29.638	0.000
	PR	79	59(74.68)		
	PD	30	25(83.33)		
	SD	34	11(32.35)		
分子分型	三阴型	20	9(45.00)	27.893	0.000
	HER-2过表达型	27	10(37.04)		
	Luminal B型	62	47(75.81)		
	Luminal A型	83	69(83.13)		
原发肿瘤直径	≤5 cm	126	90(71.43)	0.220	0.640
	>5 cm	66	45(68.18)		
转移灶数目	1~3个	62	47(75.81)	1.324	0.311
	>3个	130	88(67.69)		
治疗措施	单一放疗	97	56(57.73)	14.860	0.000
	放疗+紫杉醇	95	79(83.16)		

2.8 不良反应

两组不良反应主要有血液学异常、胃肠道反应,其中胃肠道反应主要有恶心、呕吐,试验组与对照组的胃肠道不良反应发生率分别为45.26%(43/95)、41.24%(40/97),两组比较差异不显著($\chi^2=$

0.120, $P>0.05$),未出现中重度胃肠道反应。血液学异常主要表现为白细胞及中性粒细胞减少,试验组与对照组的血液学异常不良反应发生率分别为56.84%(54/95)、53.61%(52/97),两组比较差异不显著($\chi^2=0.214$, $P>0.05$)。

表6 影响患者预后的 Logistic 回归分析
Table 6 Logistic regression analysis of prognosis

变量	回归系数和截距(b)	标准误(SE)	χ^2 值	P	比值比(OR)	95%置信区间(CI)
年龄	-1.099	0.358	9.424	0.002	0.333	0.165~0.672
临床近期疗效	-1.823	1.116	2.668	0.102	0.162	0.018~1.440
分子分型	0.003	0.001	9.000	0.003	1.003	1.001~1.005
治疗措施	0.169	0.016	111.566	0.000	1.184	1.148~1.222

3 讨论

乳腺浸润性小叶癌在乳腺癌中十分常见。最近有研究报道^[9],乳腺浸润性小叶癌的发病率相比既往呈现上涨的趋势,此病在高龄女性群体中的发生率较高,其肿瘤体积较大,此病的临床病理特征较为特殊。目前针对复发或转移后晚期乳腺浸润性小叶癌的研究甚少。

放疗可有效减少术后局部复发率,但全乳照射存在一定的缺陷:(1)由于乳房外部形状不规则,照射剂量无法均匀地分布于不同的腺体区域,特别是瘤床照射方面,术后瘤床是不断变化的,尽管术中进行银夹标记以确定肿瘤靶区,术后也会发生改变;(2)大剂量的照射对乳房相邻脏器组织很容易造成损伤;(3)局部加大剂量会造成皮肤色素沉着,影响乳房美观;(4)放疗时间较长,也会降低患者的生活质量。化疗药物可提升肿瘤细胞对放疗的敏感度,放疗可以增大化疗药物的细胞毒性作用,产生协同效应,提升局部肿瘤细胞的杀伤效果,化疗与放疗同步进行,可杀灭全身微小转移灶,提升生存率;在放疗的过程中,肿瘤细胞多克隆性可能会导致肿瘤细胞加速增殖,使用化疗药物有助于杀灭加速增殖的肿瘤细胞,故同步放化疗有效阻碍了放疗后肿瘤细胞的增殖;与分步放化疗比较,同步放化疗更能缩短治疗时间,提高患者的生活质量^[10]。人们对乳腺癌生物学特征的了解程度不断加深,乳腺癌治疗已逐渐进入基于分子分型治疗的时期。当前不管是处于肿瘤初期还是复发或转移晚期,化疗仍具有十分重要的临床治疗意义^[11]。化疗药物中紫杉醇类始终是治疗乳腺癌的有效药物,但紫杉醇不易溶于水,制剂中需加入助溶剂,助溶剂不仅增强了毒性反应,而且减弱了疗效。基于这种情况,白蛋白结合型紫杉醇被研发出来,此药采用独特的纳米技术让紫杉醇与白蛋白相结合,无需加入助溶剂;利用了白蛋白天然的转运机制,即白蛋白受体 gp60-细胞膜蛋白-肿瘤组织中富含半胱氨酸的酸性分泌性蛋白(SPARC),使紫杉醇更多地转运

至肿瘤细胞内,提升了其细胞内浓度,以达到增强疗效的目的。并且白蛋白结合型紫杉醇具有无需预处理,输注时间较短,剂量给予灵活等优势,使其对很多一般状态及预后较差的患者更具治疗价值^[12]。

目前临床有大量研究证实同步放化疗治疗乳腺癌的疗效显著^[13]。本研究结果显示采用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)结合放疗的试验组患者临床近期疗效明显优于单纯放疗的对照组,试验组 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、三阴性 RR、DCR 均高于对照组,且不同分子亚型的患者疗效存在差异,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合放疗应用于乳腺癌患者,药物被快速注入患者体内,迅速达病灶,作用机制十分特殊,可主动转运,靶向治疗肿瘤。且白蛋白与紫杉醇结合,无需辅助溶解,更便捷,很大程度提升了疗效。常规 TNM 分期和基于形态学的病理诊断难以准确指导诊治,尽管采用同样的治疗方案,治疗敏感性和预后仍存在个体差异,其原因可能与乳腺癌分子亚型的不同导致其生物特性存在差异有关。当前临床一般将乳腺癌分为不同亚型,目的在于直观反映不同分子亚型患者的临床特点,对指导治疗意义重大。不同分子亚型乳腺癌患者具有不同的临床特征、复发转移和生存情况,分子亚型有助于指导合理治疗。试验组 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、三阴性治疗后 1 年乳房外形优良率、5 年无病生存率均高于对照组,且不同分子亚型的患者上述指标均存在差异,这一情况可能与 Luminal 型乳腺癌对内分泌治疗较为敏感,不仅具有化疗效果,还可从内分泌治疗获得疗效;而 HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌在进行化疗后只能体现全身疗效,另外 HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌存在高表达增殖相关基因,核分级高、易侵犯脉管等,其恶性程度较高,是导致患者预后不良的重要原因。白蛋白结合型紫杉醇结合放疗阻止了放疗后瘤床和其周围组织内残余肿瘤细胞的快速增殖,破坏了肿瘤细胞快速增殖

的微环境,提高治疗后无病生存率,且保护了乳房术后的美观性。另外,本研究治疗期间,两组患者均未发生严重不良反应,主要是轻度的血液学异常和胃肠道反应,两组患者不良反应发生率无显著差异,说明注射用紫杉醇(白蛋白结合型)结合放疗并不会出现严重不良反应,安全性较高。分析认为术后放疗,对腋淋巴结阳性者进行全乳照射,内乳、腋、锁骨上区域的照射剂量过大,会出现乳房皮肤色素沉着、毛细血管扩张等,甚至出现乳房组织纤维化,对乳房外观影响较大。在一些初次随访的患者中,很多可能已发生远处转移,以微小转移灶潜藏于体内,化疗可杀灭体内微小转移灶,并使原发灶发生退行性变化,降低远处转移率和复发率。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)作为新型的化疗药物制剂,肿瘤组织中高表达水平的SPARC属于白蛋白受体类似物,可结合白蛋白,使白蛋白药物复合体聚集于肿瘤细胞周围,从而产生紫杉醇化疗药物的治疗作用,增强抗肿瘤活性,减少不良反应^[14]。本研究单因素分析结果显示,年龄、临床近期疗效、分子分型、治疗措施是乳腺癌患者5年无病生存率的影响因素;Logistics回归分析结果显示,年龄65~70岁为5年无病生存的保护性因素,这一结果与相关报道基本一致^[15],分析原因年龄越大的老年乳腺癌患者身体机能下降程度更大,其更难以耐受手术,术后的活动减少同时消化功能恢复较慢,易发生肺部感染、消化功能及全身多脏器功能受损等并发症,继而影响术后生存质量。因此认为临床治疗乳腺癌可采取有效的措施来降低术后并发症的发生,以提升5年无病生存率。另外,分子分型、治疗措施也是5年无病生存的独立影响因素。

本研究结果表明,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)结合放疗能有效提升不同分子亚型老年乳腺浸润性小叶癌患者的近期疗效,改善治疗后1年乳房外形评级,提高5年无病生存率,安全性较高。而影响患者预后的主要因素为年龄、分子分型、治疗措施,临床上应考虑采取有效措施来改善预后。本研究样本量有限,待扩大样本量进行更深入的研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 贺春钰, 糟航, 木妮热·木沙江, 等. 新辅助化疗后N₀的早期乳腺癌患者术后放疗的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(17): 2761-2764.
He C Y, Zao H, Munire Mushajiang, et al. The role of

postmastectomy radiotherapy for early stage negative axillary node breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. J Pract Med, 2019, 35(17): 2761-2764.

[2] Al-Saleh K, Abd El-Aziz N, Ali A, et al. Predictive and prognostic significance of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with luminal B/HER 2 negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 337-344.

[3] 郑林晶, 杨东, 胡兵, 等. 早期乳腺癌保乳术后大分割放疗的临床观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(6): 331-336.
Zheng L J, Yang D, Hu B, et al. Clinical observation of early-stage breast cancer after breast-conserving surgery with hypofractionated radiotherapy [J]. J Int Oncol, 2019, 46(6): 331-336.

[4] 吴阔, 刘孟奇, 赵庆书. 唑来膦酸联合同期放化疗治疗晚期乳腺癌骨转移的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(5): 96-99.
Wu K, Liu M Q, Zhao Q S. Clinical effect of Zoledronic acid combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of bone metastasis of advanced breast cancer [J]. China Med Her, 2019, 16(5): 96-99.

[5] Kinoshita R, Ishima Y, Chuang V T G, et al. Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-nitrosated human serum albumin dimer [J]. Biomaterials, 2017, 140: 162-169.

[6] 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(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
Breast Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Society. Guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti Cancer Association (2015 Edition) [J]. Chin J Cancer, 2015, 25(9): 692-754.

[7] Gago-Dominguez M, Castelao J E, Gude F, et al. Alcohol and breast cancer tumor subtypes in a Spanish Cohort [J]. SpringerPlus, 2016, 5: 39.

[8] 刘钟芬, 陈创, 姚晓莉, 等. 乳腺癌不同分子分型的临床病理特点及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(22): 1733-1737.
Liu Z F, Chen C, Yao X L, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer [J]. Natl Med J China, 2016, 96(22): 1733-1737.

[9] Conversi A, Meggiorini M L, Fino P, et al. Axillary ectopic lobular carcinoma of breast: Two rare case reports [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(18): 4124-4128.

[10] 刘家硕, 徐周, 孔令泉, 等. 不同生理水平雌激素对激

- 素受体阳性乳腺癌化疗敏感性的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(15): 1531-1535, 1554.
- Liu J S, Xu Z, Kong L Q, et al. Effects of different physiological levels of estradiol on chemosensitivity of HR+ breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(15): 1531-1535, 1554.
- [11] 张秋实, 丁海波, 宛新安, 等. 局部晚期乳腺癌改良根治术后多西他赛同步放化疗模式的安全性及可行性探究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(5): 483-485, 488.
- Zhang Q S, Ding H B, Wan X N, et al. Safety and feasibility of docetaxel concurrent chemoradiotherapy after modified radical resection for locally advanced breast cancer [J]. J Inn Mong Med Univ, 2019, 41(5): 483-485, 488.
- [12] 莫 淼, 杨佳柠, 董 超. 阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的III期临床试验: IMpassion130 研究解读 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(4): 313-320.
- Mo M, Yang J N, Dong C. Phase III trial of atezumab plus albumin-bound paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer: Interpretation of IMpassion130 [J]. China Oncol, 2019, 29(4): 313-320.
- [13] 肖 雪, 傅 兰, 李 婷, 等. 中青年女性乳腺癌患者根治术后放化疗期间失志症候群现状及其影响因素分析 [J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(15): 2005-2010.
- Xiao X, Fu L, Li T, et al. Current situation and influencing factors of demoralization syndrome among young and middle-aged female breast cancer patients with radiochemotherapy after radical resection [J]. Chin J Mod Nurs, 2020, 26(15): 2005-2010.
- [14] Thompson E D, Taube J M, Asch-Kendrick R J, et al. PD-L1 expression and the immune microenvironment in primary invasive lobular carcinomas of the breast [J]. Mod Pathol, 2017, 30(11): 1551-1560.
- [15] 张继博, 贾勇圣, 佟仲生. 晚期乳腺浸润性小叶癌与浸润性导管癌临床病理特征及预后比较 [J]. 肿瘤, 2017, 37(11): 1188-1201.
- Zhang J B, Jia Y S, Tong Z S. Comparison of clinicopathological features and prognostic factors between advanced invasive lobular cancer and invasive ductal breast cancer [J]. Tumor, 2017, 37(11): 1188-1201.

[责任编辑 刘东博]