



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.014
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(11):1406-1413.

· 临床研究 ·

表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗乳腺癌保乳术患者的疗效及安全性

朱月梅¹, 王国如¹, 张沂¹, 陈国锋²

(南京医科大学附属淮安第一医院 1. 药学部 2. 普通外科, 江苏 淮安 223300)

摘要

目的: 探讨表柔比星联合紫杉醇(E+T)新辅助化疗对乳腺癌保乳术患者的效果及安全性。

方法: 选取2014年1月—2018年1月收治的107例IIa~IIIa期女性原发性乳腺癌患者,患者均于保乳术前行3周E+T方案新辅助化疗,且患者化疗前均检测空芯针穿刺标本雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)、Ki-67、p53及Bcl-2表达情况。评价临床及病理疗效并评估毒副反应情况。

结果: 所有患者均完成了4个或6个疗程的术前3周E+T新辅助化疗,5例IIIa期患者化疗后降期为IIb;患者均于化疗后12~16d行乳腺癌保乳术治疗。临床有效率为89.72%,病理学完全缓解(pCR)率为17.76%,腋窝淋巴结转阴率为54.76%。不同ER、PR、Ki-67、p53表达状态患者间pCR率有统计学差异(均 $P<0.05$),而不同HER-2、Bcl-2表达状态患者间pCR率无统计学差异(均 $P>0.05$)。除出现IV度白细胞减少5例、IV度中性粒细胞减少5例外,其余毒性反应均可耐受。86例术后随访12~60个月,复发转移19例,死亡6例,2例出现对侧乳腺癌,其余患者均恢复良好。

结论: E+T新辅助化疗方案治疗乳腺癌保乳术患者可获得较高的pCR率,毒副反应可耐受。ER、PR、Ki-67、p53可作为E+T新辅助化疗方案疗效的预测因子。

关键词

乳腺肿瘤; 放化疗, 辅助; 表柔比星; 紫杉醇

中图分类号: R737.9

Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel in treatment of patients undergoing breast-preserving surgery for breast cancer

ZHU Yuemei¹, WANG Guoru¹, ZHANG Yi¹, CHEN Guofeng²

(1. Department of Pharmacy 2. Department of General Surgery, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel (E+T) in patients undergoing breast conserving surgery for breast cancer.

Methods: One-hundred and seven female patients with 107 patients with stage IIa-IIIa primary breast cancer admitted from January 2014 to January 2018 were enrolled. All patients received 3-week E+T neoadjuvant

收稿日期: 2019-09-07; 修订日期: 2019-10-14。

作者简介: 朱月梅, 南京医科大学附属淮安第一医院主管药师, 主要从事肿瘤药学方面的研究。

通信作者: 朱月梅, Email: zhuyumei76@163.com

chemotherapy before breast-conserving surgery, and all patients underwent detection of the expressions of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), Ki-67, p53 and Bcl-2 in the hollow needle aspiration specimens before neoadjuvant chemotherapy. The clinical and pathological outcomes were assessed, and the toxic and adverse effects were evaluated.

Results: All patients completed 4 or 6 courses of 3-week E+T neoadjuvant chemotherapy before operation, and the tumor stage was downgraded to stage IIb in 5 stage IIIa patients after chemotherapy. All patients underwent breast-conserving surgery 12-16 d after neoadjuvant chemotherapy. The clinical effective rate was 89.72%, the pathological complete response (pCR) rate was 17.76%, and the negative conversion rate of the axillary lymph nodes (ALN) was 54.76%. There were significant differences in pCR rates between patients with positive and negative expressions of ER, PR, Ki-67 and p53 (all $P < 0.05$), but no significant differences in pCR rates between patients with positive and negative expressions of HER-2 and Bcl-2 (both $P > 0.05$). All toxic effects were tolerable, except for degree IV leukopenia in 5 cases and degree IV neutropenia in 5 cases. Eighty-six patients were followed up for 12-60 months, recurrence and metastasis occurred in 19 cases, death occurred in 6 cases, and contralateral breast cancer occurred in 2 cases, while the remaining patients recovered well.

Conclusion: In breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery, higher pCR rate can be achieved by neoadjuvant chemotherapy of E+T regimen with tolerable toxic and adverse reactions. ER, PR, Ki-67, p53 can be used as efficacy predictors for E+T neoadjuvant chemotherapy.

Key words

Breast Neoplasms; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Epirubicin; Paclitaxel

CLC number: R737.9

乳腺癌是威胁女性健康的最主要的恶性肿瘤之一, 近年来, 其发病率与病死率增长迅速, 且趋于年轻化, 防控形势十分严峻^[1]。目前手术切除仍是首选的治疗方法。随着医疗技术的发展及患者对术后生活质量要求的提高, 越来越多的患者选择保乳术, 以提高术后美观程度^[2]。新辅助化疗是指通过化疗使肿瘤缩小且易于切除, 尤其对一些不可切除的患者, 化疗后变为可切除^[3-4]。随着临床的广泛应用和研究的深入, 新辅助化疗的用途也有了更多的内涵, 如对肿块较大的可手术乳腺癌, 通过化疗使肿瘤缩小, 降低临床分期, 使更多的患者得到保乳治疗的机会。蒽环类药物如表柔比星 (EPI) 或吡柔比星 (THP) 是新辅助化疗的标准用药, 能明显改善乳腺癌患者的无病生存期和总生存期^[5-6]。蒽环类联合紫杉醇类药物是治疗复发转移性乳腺癌的一线化疗方案。本研究通过应用表柔比星+紫杉醇 (E+T) 3周化疗方案, 观察其在乳腺癌保乳术前新辅助化疗中的疗效及安全性, 以期可为乳腺癌术前化疗方案的选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2018年1月我院收治的

IIa~IIIa期原发性乳腺癌患者107例, 均为女性, 肿瘤直径 (3.34 ± 0.75) cm, 均于术前新辅助化疗后接受保乳术治疗; 所有患者均给予3周E+T化疗方案。纳入标准: (1) 经组织病理学诊断, 确诊为原发性乳腺癌, 并行免疫组化检查; (2) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 ≤ 1 分; (3) 预计生存期 ≥ 3 个月; (4) 均完成术前4个或6个周期化疗; (5) 知情同意并签署知情同意书^[7]。排除标准: (1) 既往接受过放疗; (2) 严重的心肝肾等重要脏器功能障碍; (3) 对研究所使用药物过敏者; (4) 妊娠或哺乳期患者^[8]。患者化疗前均检测空芯针穿刺标本雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、Ki-67、p53及Bcl-2表达情况。患者一般资料及化疗前临床病理特征见表1。

1.2 治疗方案

所有患者均于化疗前接受腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 穿刺。ALN穿刺具体步骤如下: 常规消毒穿刺部位皮肤; 固定淋巴结, 持针迅速刺入淋巴结; 回抽空注射器, 以保持适当的负压; 在病变组织内移动针尖, 向不同方向穿刺数针, 以便尽量多吸取组织, 持续吸引

约30 s; 放松针芯, 解除负压, 拔针; 用纱布垫压迫穿刺部位; 推动针芯排出针头内的标本, 制成涂片后送检^[9]。所有患者均于术前接受3周E+T化疗方案。注射用盐酸表柔比星(山东新时代药业有限公司, 国药准字: H20123260) 75 mg/m², 第1、2天, 静脉注射; 注射用紫杉醇(南京绿叶制药有限公司, 国药准字: 20030357) 175 mg/m², 第3天, 静脉注射。化疗同时给予止吐、保肝等辅助治疗。每两个周期后评估化疗效果, 有效者继

续化疗至4个或6个周期。发生IV度化疗毒副反应时, 用药剂量减少10%。化疗结束后所有患者均接受保乳术治疗。患者取仰卧位, 根据肿瘤大小及位置选择切口, 全麻, 根据化疗前影像资料确定手术范围, 沿肿瘤周边1 cm的正常组织分离乳腺组织, 去除部分皮肤, 带瘤组织用丝线固定。将带瘤组织完整切除, 对乳头乳晕复合体下方的乳腺组织进行拉拢缝合, 以矫正乳头位置, 可吸收线缝合皮下组织, Prolene线缝合皮内。

表1 患者一般资料及化疗前临床病理特征

Table 1 General data and clinicopathologic features of the patients before chemotherapy

| 项目 | n (%) | 项目 | n (%) |
|--------|------------|-------|------------|
| 年龄(岁) | | PR | |
| <35 | 15 (14.02) | 阳性 | 42 (39.25) |
| >35~60 | 79 (73.83) | 阴性 | 65 (60.75) |
| >60 | 13 (12.15) | HER-2 | |
| 月经状态 | | 阳性 | 34 (31.78) |
| 未绝经 | 78 (72.90) | 阴性 | 73 (68.22) |
| 绝经 | 29 (27.10) | Ki-67 | |
| 病理类型 | | 阳性 | 92 (85.98) |
| 浸润性小叶癌 | 38 (35.51) | 阴性 | 15 (14.02) |
| 浸润性导管癌 | 27 (25.23) | p53 | |
| 乳头状癌 | 16 (14.95) | 阳性 | 51 (47.66) |
| 髓样癌 | 12 (11.21) | 阴性 | 56 (52.34) |
| 黏液腺癌 | 7 (6.54) | Bcl-2 | |
| 其他 | 7 (6.54) | 阳性 | 74 (69.16) |
| 肿瘤分期 | | 阴性 | 33 (30.84) |
| IIa期 | 43 (40.19) | 腋窝淋巴结 | |
| IIb期 | 59 (55.14) | 有 | 84 (78.50) |
| IIIa期 | 5 (4.67) | 无 | 23 (21.50) |
| ER | | | |
| 阳性 | 57 (53.27) | | |
| 阴性 | 50 (46.73) | | |

1.3 观察指标及疗效评估

主要疗效评价指标为病理性完全缓解(pathological complete response, pCR)率, 次要评价治疗为临床有效率。pCR为切除的手术标本中无浸润及非浸润性肿瘤细胞存在。临床及病理疗效评价参考国际抗癌联盟制定的实体瘤通用疗效评定标准, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)及进展(progressive disease, PD)。以CR+PR计算有效率^[10]。评价化疗后ALN转阴率。

1.4 毒副反应评估

参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)化疗毒副作用分级对毒副反应情况进行评估。

1.5 随访

所有患者均接受门诊或电话随访, 每6个月评价1次。详细记录复发或转移情况。随访截止至2019年1月或失访。

1.6 统计学处理

统计学软件为SPSS 23.0软件包, 计数资料采用率(%)表示, 使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法分析ER、PR、HER-2、Ki-67、p53、Bcl-2与pCR之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及病理疗效

5例IIIa期乳腺癌患者经过4个或6个周期的

化疗后,成功降期为IIb期;所有患者均于化疗后12~16 d行乳腺癌保乳术治疗。临床有效率为89.72%。有19例患者乳腺癌原发灶未见浸润性癌残留,乳腺原发灶的pCR率为17.76%(表2)。化疗前84例ALN穿刺证实ALN转移的患者均接受ALN清扫,术后46例显示ALN无癌转移,淋巴结转阴率为54.76%。

表2 临床及病理疗效

Table 2 Clinical and pathological outcomes

| 疗效 | n (%) |
|------|------------|
| 临床疗效 | |
| CR | 21 (19.63) |
| PR | 75 (70.09) |
| SD | 11 (10.28) |
| PD | 0 (0.00) |
| 病理疗效 | |
| CR | 19 (17.76) |
| PR | 79 (73.83) |
| SD | 9 (8.41) |
| PD | 0 (0.00) |

2.2 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53、Bcl-2 与 pCR 的关系

亚组分析结果显示,不同ER、PR、Ki-67、p53表达状态患者间pCR率有统计学差异(均 $P < 0.05$),而不同HER-2、Bcl-2表达状态患者pCR率间无统计学差异(均 $P > 0.05$)(表3)。

2.3 毒性反应

所有患者均可评估毒性反应。血液学毒性反应方面,主要表现为白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板降低及血红蛋白减少,其中发生IV度白细胞减少5例,IV度中性粒细胞减少5例。化疗后每周查血常规1~2次,严重时隔日查1次。出现II~IV度骨髓抑制时连续使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)直至血常规回升至正常值以上,可以使患者安全渡过中性粒细胞最低点,使化疗按计划如期进行,注意使用G-CSF在化疗后24~72 h开始使用。非血液学毒性反应中,主要包括胃肠道反应、肝功能异常及脱发等,无IV度毒性反应出现。对于胃肠道反应较重患者,可于化疗药前20~30 min静脉注射5-羟色胺受体拮抗剂(恩丹西酮、格雷司琼、托烷司琼)等。外周毒性反应主要表现在疼痛、心脏节律异常及心功能异常,但程度均较轻(表4)。

表3 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53、Bcl-2 与 pCR 的关系 [n (%)]

Table 3 The relations of ER, PR, HER-2, Ki-67, p53 and Bcl-2 with pCR [n (%)]

| 项目 | n | pCR (n=19) | non-pCR (n=88) | P |
|-------|----|------------|----------------|-------|
| ER | | | | |
| 阳性 | 57 | 8 (14.04) | 49 (85.96) | <0.05 |
| 阴性 | 50 | 11 (22.00) | 39 (78.00) | |
| PR | | | | |
| 阳性 | 42 | 6 (14.29) | 36 (85.71) | <0.05 |
| 阴性 | 65 | 13 (20.00) | 52 (80.00) | |
| HER-2 | | | | |
| 阳性 | 34 | 6 (17.65) | 28 (82.35) | >0.05 |
| 阴性 | 73 | 13 (17.81) | 60 (82.19) | |
| Ki-67 | | | | |
| 高表达 | 65 | 14 (21.54) | 51 (78.46) | <0.05 |
| 低表达 | 42 | 5 (11.90) | 37 (88.10) | |
| p53 | | | | |
| 阳性 | 51 | 11 (21.57) | 40 (78.43) | <0.05 |
| 阴性 | 56 | 8 (14.29) | 48 (85.71) | |
| Bcl-2 | | | | |
| 阳性 | 74 | 13 (17.57) | 61 (82.43) | >0.05 |
| 阴性 | 33 | 6 (18.18) | 27 (81.82) | |

表4 毒性反应发生情况(n)

Table 4 Incidence of toxic reactions (n)

| 毒性反应 | 0度 | I度 | II度 | III度 | IV度 |
|----------|----|----|-----|------|-----|
| 血液学毒性反应 | | | | | |
| 白细胞减少 | 0 | 57 | 43 | 2 | 5 |
| 中性粒细胞减少 | 0 | 46 | 53 | 3 | 5 |
| 血小板降低 | 97 | 8 | 2 | 0 | 0 |
| 血红蛋白减少 | 44 | 49 | 14 | 0 | 0 |
| 非血液学毒性反应 | | | | | |
| 恶心呕吐 | 1 | 32 | 65 | 9 | 0 |
| 口腔黏膜炎 | 1 | 31 | 68 | 7 | 0 |
| 腹泻 | 10 | 65 | 25 | 7 | 0 |
| 肝功能异常 | 59 | 36 | 7 | 5 | 0 |
| 脱发 | 0 | 67 | 40 | 0 | 0 |
| 外周神经毒性反应 | | | | | |
| 疼痛 | 65 | 35 | 7 | 0 | 0 |
| 心脏节律异常 | 50 | 57 | 0 | 0 | 0 |
| 心功能异常 | 30 | 60 | 17 | 0 | 0 |

2.4 随访情况

共随访12~60个月,失访21例。复发转移19例,死亡6例,有2例出现对侧乳腺癌;术后恢复情况均较好,无患肢活动明显受限者。

3 讨论

乳腺癌已成为最常见的女性恶性肿瘤,且近

年来其发病率呈升高趋势^[11-12]。乳腺癌预后较差,治疗以局部和系统性综合治疗为主。保乳手术是乳腺癌治疗的新趋势,在欧美等发达国家,早期乳腺癌(I期、II期)患者接受保乳手术的比例高达50%~70%^[13],其手术原则是在确保病灶被完全切除的基础上保持乳房的美容效果^[14]。保乳术治疗主要适用于I期、II期的早期乳腺癌患者及III期患者(炎性乳腺癌除外)经术前化疗等治疗降期后达到保乳手术标准者^[15-16]。本研究中5例IIIa期乳腺癌患者经过4个或6个周期的术前化疗后,降期为IIb期,并成功接受了保乳术治疗。

新辅助化疗是指术前或放疗前对非转移性肿瘤进行的全身性、系统性的化学药物治疗,目前已被广泛用于乳腺癌的治疗中,且得到广泛认可^[17]。蒽环类及紫杉醇是治疗乳腺癌的疗效最高的药物,两药合用的益处已得到循证医学的支持,可提高乳腺癌新辅助化疗的有效率和保乳手术成功率^[18-19]。本研究选取107例IIa~IIIa期原发性乳腺癌患者,均接受术前3周E+T化疗方案,后给予保乳术治疗,旨在观察表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗方案治疗乳腺癌保乳术患者的疗效及安全性。

3.1 临床及病理疗效

本组化疗前有腋窝淋巴结转移的84例患者中,术后46例患者ALN无癌转移,ALN淋巴结转阴率为54.76%。所有患者均完成了4个或6个周期的3周E+T化疗方案。结果显示,临床有效率为89.72%。19例患者获得pCR, pCR率为17.76%。孙冰等^[20]研究显示,蒽环类联合紫杉醇新辅助化疗方案的pCR率为16.80%,与本研究结果一致。治疗后获得pCR的乳腺癌患者,其无病生存期及总生存期均较非pCR者显著延长,3周E+T化疗方案可显著提高乳腺癌患者的pCR率,使患者生存获益。

3.2 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53、Bcl-2与pCR的关系

有研究^[21]显示,乳腺癌术前化疗中,ER/PR阴性患者的pCR率均高于阳性患者,本研究中,ER阴性的pCR率为22.00%,高于ER阳性的14.81% ($P<0.05$),化疗前ER阴性者pCR率更高,表明ER阴性的乳腺癌患者对新辅助化疗具有更好的反应性,可获得更高的pCR率。本研究PR阴性患者的pCR率为20.00%,高于PR阳性的14.29%,可能与PR阴性乳腺癌发展快、分化差,且增殖能力较强,对新辅助化疗敏感性好有关。

Ki-67表达水平可反映乳腺癌肿瘤细胞的增殖情况。Sullivan等^[22]研究显示,化疗后Ki-67表达降低可提高乳腺癌患者生存率。本研究中,化疗前Ki-67阳性患者的pCR为21.54%,明显高于阴性患者的11.90%。结果进一步表明,化疗前高表达Ki-67的乳腺癌肿瘤细胞对化疗敏感性高^[23]。周晓芳等^[24]研究表明,ER、PR表达阴性的乳腺癌患者Ki-67表达明显增加,提示肿瘤细胞增殖能力较强,而新辅助化疗可下调Ki-67的表达,降低肿瘤细胞的增殖活性,与本研究结果一致。有研究^[25]显示,HER-2是乳腺癌患者预后的独立预测因子,HER-2阳性患者对新辅助化疗反应性好,可以获得更好的pCR率。本研究中,HER-2阳性患者的pCR率为17.65%,阴性患者为17.81%,无明显差异 ($P>0.05$),未能显示出HER-2与新辅助化疗疗效的关系。本研究术前HER-2阳性患者行新辅助化疗同时未行赫赛汀治疗,这可能是导致HER-2阳性/阴性患者pCR率无明显差异的原因。这提示赫赛汀联合新辅助化疗可有效抑制HER-2阳性乳腺癌细胞的增殖活力,改善患者预后^[26]。p53作为多功能转录调节因子,其表达水平在肿瘤细胞的化疗敏感性中发挥重要作用。p53高表达乳腺癌患者,对化疗反应性较好。本研究p53阳性患者的pCR率为21.57%,明显高于阴性患者的14.29%,与Bao等^[27]及李志华等^[28]研究结果一致。Bcl-2为凋亡抑制因子,在乳腺癌中其阳性表达率为40%~80%,本研究中Bcl-2阳性表达率为69.16% (74/107)。Bcl-2与肿瘤化疗敏感性的关系尚未明确。Chen等^[29]研究表明,Bcl-2为乳腺癌患者新辅助化疗pCR率的独立影响因素,治疗前阴性患者的pCR率愈高。而张颖超等^[30]研究却未发现Bcl-2表达与新辅助化疗后pCR率的关系。本研究中Bcl-2阳性患者的pCR率为17.57%,而阴性患者为18.18%,两者无统计学差异 ($P>0.05$)。Bcl-2在乳腺癌新辅助化疗中的预测价值尚需大规模的临床研究进行验证。

3.3 毒副作用

本研究中,E+T新辅助化疗方案的主要毒副作用包括白细胞减少、中性粒细胞减少、胃肠道反应及脱发等等。其中骨髓抑制较为严重,所有患者均需应用粒细胞集落刺激因子进行治疗后缓解,未出现严重的神经系统毒性和心脏毒性。结果显示,表柔比星联合紫杉醇的新辅助化疗方案毒副作用可耐受^[31-32]。

3.4 随访情况

所有患者均随访至2019年1月或失访,共随访12~60个月,失访21例。复发转移19例,死亡6例,有2例对侧发生乳腺癌;术后患者恢复情况均较好,无患肢活动明显受限者。可见,表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗方案治疗乳腺癌保乳术患者预后情况良好,但长期生存情况仍需进一步观察^[33]。

综上所述,表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗方案治疗乳腺癌保乳术患者可获得较高的pCR率,毒副反应可耐受。ER、PR、Ki-67、p53与pCR率关系密切,临床实践中可注重这几种标志物的检测,以辅助预测新辅助化疗的效果。

参考文献

- [1] 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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9):695-752. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004. Breast Cancer Society, Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and standards for diagnosis and treatment of breast cancer of Chinese Anti-Cancer Association (2017 edition)[J]. China Oncology, 2017, 27(9):695-752. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.
- [2] 武海军, 周瀛, 石印青. 新辅助化疗联合保乳手术在中晚期乳腺癌中临床疗效的分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1388-1392. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.004. Wu HJ, Zhou Y, Shi YQ. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy plus breast conserving surgery in middle-advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(11):1388-1392. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.11.004.
- [3] Futamura M, Nagao Y, Ishihara K, et al. Preoperative neoadjuvant chemotherapy using nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by epirubicin and cyclophosphamide for operable breast cancer: a multicenter phase II trial[J]. Breast Cancer, 2017, 24(4):615-623. doi: 10.1007/s12282-016-0748-6.
- [4] 胡薇, 施俊义, 盛湲, 等. 吡柔比星或表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌的随机对照研究[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(1):70-73. doi:10.3724/SP.J.1008.2010.00070. Hu W, Shi JY, Sheng Y, et al. Epirubicin or pirarubicin plus paclitaxel for neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: a randomized controlled trial [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2010, 31(1):70-73. doi: 10.3724/SP.J.1008.2010.00070.
- [5] 王岩. 保乳术结合表柔比星新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效及安全性观察[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(2):283-285. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.02.033. Wang Y. Observation of curative effect and safety of breast conserving surgery combined with epirubicin neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31(2):283-285. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.02.033.
- [6] Liu Y, Xu Z, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of TE/TEC/intensive paclitaxel neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1):907-912. doi: 10.3892/ol.2018.9658.
- [7] 赵晶, 付丽. 乳腺癌的分子分型[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(2):195-203. doi:10.3969/j.issn.1674-0807.2009.02.010. Zhao J, Fu L. Molecular classification of breast cancer[J]. Chinese Journal of Breast Disease: Electronic Version, 2009, 3(2):195-203. doi:10.3969/j.issn.1674-0807.2009.02.010.
- [8] Harbeck N. Advances in targeting HER2-positive breast cancer[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2018, 30(1):55-59. doi: 10.1097/GCO.0000000000000431.
- [9] 马必东, 胡孝渠, 周斌, 等. 卡培他滨与表柔比星分别联合多西紫杉醇治疗转移性乳腺癌临床疗效及生活质量分析[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(9):1345-1347. doi:10.3969/j.issn.1004-4337.2018.09.037. Ma BD, Hu XQ, Zhou B, et al. Clinical Efficacy and Quality of Life of Capecitabine and Epirubicin Combined with Docetaxel for the Treatment of Metastatic Breast Cancer [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2018, 31(9):1345-1347. doi:10.3969/j.issn.1004-4337.2018.09.037.
- [10] Earl HM, Hiller L, Howard HC, et al. Addition of gemcitabine to paclitaxel, epirubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy for women with early-stage breast cancer (tAnGo): final 10-year follow-up of an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6):755-769. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30319-4.
- [11] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [12] Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(4):444-457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
- [13] 韩明利, 吴诚义. 乳腺癌分子分型的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(11):1180-1183. Han ML, Wu CY. Research advances in molecular staging of breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2009, 18(11):1180-1183.
- [14] 徐秋生, 韩素芬. 腔镜辅助下乳腺癌保乳术结合表柔比星新辅助化疗治疗乳腺癌的临床效果分析[J]. 实用癌症杂志, 2014,

- 29(8):987-989. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2014.08.032.
- Xu QS, Han SF. Clinical Analysis of Breast-conserving Surgery Assisted by Mastoscopy Combined with Epirubicin Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2014, 29(8):987-989. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.08.032.
- [15] Derks MGM, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):2-3. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30914-2.
- [16] Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy?[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27(1):141-153. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.004.
- [17] Del Mastro L, Levaggi A, Michelotti A, et al. 5-Fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide versus epirubicin and paclitaxel in node-positive early breast cancer: a phase-III randomized GONO-MIG5 trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(1):117-126. doi: 10.1007/s10549-015-3655-1.
- [18] Heo MH, Cho YJ, Kim HK. Isolated pachymeningeal metastasis from breast cancer: Clinical features and prognostic factors [J]. Breast, 2017, 35:109-114. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.006.
- [19] Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(7):583-597. doi: 10.1016/j.prp.2016.05.002.
- [20] 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[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(1):38-42. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.01.008.
- Sun B, Song ST, Jiang ZF, et al. Analysis of the factors affecting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of Oncology, 2013, 35(1):38-42. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.01.008.
- [21] Zhang P, Yin Y, Mo H, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial[J]. Oncotarget, 2016, 7(37):60647-60656. doi: 10.18632/oncotarget.10607.
- [22] Sullivan PS, Apple SK. Should histologic type be taken into account when considering neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma?[J]. Breast J, 2009, 15(2):146-154. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00689.x.
- [23] Anelli A, Brentani RR, Gadelha AP, et al. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14(3):428-432. doi: 10.1093/annonc/mdg104.
- [24] 周晓芳, 王增, 李楚倩. 乳腺癌新辅助化疗前后ER、PR、Ki-67和Her-2变化[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(3):320-322. doi: 10.3969/j.issn.1673-5293.2016.03.013.
- Zhou XF, Wang Z, Li CQ. Expression changes of ER, PR, Ki-67 and Her-2 in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy[J]. Chinese Journal Of Woman and Child Health Research, 2016, 27(3):320-322. doi: 10.3969/j.issn.1673-5293.2016.03.013.
- [25] Ge WK, Yang B, Zuo WS, et al. Evaluation of hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 and Ki-67 with core needle biopsy and neoadjuvant chemotherapy effects in breast cancer patients[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(1):64-69. doi: 10.1111/1759-7714.12133.
- [26] 何敏, 邓丽聪. 赫赛汀联合紫杉醇新辅助化疗对HER-2阳性乳腺癌细胞增殖活力的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(17):1603-1606. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20180829.005.
- He M, Deng LC. Effect of Herceptin combined with paclitaxel neoadjuvant chemotherapy on proliferation viability of HER-2 positive breast cancer cell[J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24(17):1603-1606. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20180829.005.
- [27] Bao H, Yu D, Wang J, et al. Predictive value of serum anti-p53 antibodies, carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 15-3, estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor-2 in taxane-based and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients[J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(3):317-323. doi: 10.1097/cad.0b013e3282f3d018.
- [28] 李志华, 罗永辉, 刘磊, 等. 乳腺癌组织p53和HER-2的表达及与蒽环类方案化疗敏感性的相关性[J]. 广东医学, 2011, 32(10):1285-1287. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2011.10.024.
- Li ZH, Luo YH, Liu L, et al. Expressions of p53 and HER-2 in breast cancer tissue and their correlation with chemosensitivity of anthracycline regimen[J]. Guangdong Medical Journal, 2011, 32(10):1285-1287. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2011.10.024.
- [29] Chen X, Wu J, Lu H, et al. Measuring β -tubulin III, Bcl-2, and ERCC1 improves pathological complete remission predictive accuracy in breast cancer[J]. Cancer Sci, 2012, 103(2):262-268. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02135.x.
- [30] 张颖超, 王禹, 姜洋. XIAP和bcl-2在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(1): 87-89. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2007.01.027.
- Zhang YC, Wang Y, Jiang Y. Expression of XIAP and Bcl-2 in breast cancer and its significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(1):87-89. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2007.01.027.
- [31] 王全峰, 闫文冰, 潘静, 等. 紫杉醇联合表阿霉素在局部晚期乳腺癌新辅助化疗中的近期疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2015,

36(6):621–624. doi: 10.3969/j.issn.1004–7115.2015.06.007.

Wang QF, Yan WB, Pan J, et al. Observation on the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and epirubicin for locally advanced breast cancer[J]. Journal of Taishan Medical College, 2015, 36(6):621–624. doi: 10.3969/j.issn.1004–7115.2015.06.007.

- [32] 王丽娜, 张崇建, 李连方, 等. 三阴性乳腺癌表柔比星和环磷酰胺联合紫杉醇周疗新辅助化疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(3):211–215.

Wang LN, Zhang CJ, Li LF, et al. Clinical observation of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel administered weekly combined with epirubicin and cyclophosphamide regimen in triple-negative breast cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22(3):211–215.

- [33] 温坚. 紫杉醇脂质体或多西他赛联合表柔比星在局部晚期乳腺癌新辅助化疗中的疗效及预后的比较[J]. 中国临床医生杂志,

2018, 46(2):190–193. doi:10.3969/j.issn.2095–8552.2018.02.022.

Wen J. Efficacy and outcome comparison of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel liposome or docetaxel plus epirubicin in treatment of locally advanced breast cancer[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2018, 46(2):190–193. doi: 10.3969/j.issn.2095–8552.2018.02.022.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 朱月梅, 王国如, 张沂, 等. 表柔比星联合紫杉醇新辅助化疗治疗乳腺癌保乳术患者的疗效及安全性[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(11):1406–1413. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.11.014

Cite this article as: Zhu YM, Wang GR, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with epirubicin plus paclitaxel in treatment of patients undergoing breast-preserving surgery for breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(11):1406–1413. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2019.11.014

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横栏目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

中国普通外科杂志编辑部