

- [3] 黄子初. ^{13}C 尿素呼气试验结合幽门螺旋杆菌抗体检测快速诊断幽门螺旋杆菌感染[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(22): 1788 - 1789.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 134 - 139.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 394.
- [6] 王蕾. 中西医结合提高 HP 感染的根除率[N]. 中国医师报, 2010 - 11 - 23.
- [7] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 253.
- [8] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 242.
- [9] 谢鸣. 方剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 104.
- [10] 肖玉明. 清除幽门螺旋杆菌对于治疗相关性胃疾病的临床观察[J]. 按摩与康复医学, 2011, 9(62): 119.
- [11] 潘志浩, 李莉. 幽门螺旋杆菌二种药物治疗方案的成本-效果分析[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(24): 3014 - 3016.
- (2012 - 04 - 09 收稿)

中药对三阴性乳腺癌的生存影响及中医治疗策略探讨

卢雯平¹ 徐兵和² 姜翠红¹ 高雅静¹ 马飞² 车焕丽¹ 郑洪刚¹ 李道睿¹ 石闻光¹ 张培彤¹ 林洪生¹
(1 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京, 100053; 2 中国医学科学院肿瘤医院内科)

摘要 目的: 观察辨证服用中药对三阴性乳腺癌的生存影响并探讨中医治疗策略。方法: 采用队列研究的方法依据治疗方法的不同将 101 例三阴性乳腺癌分为 2 个队列, 辨证服用中药联合西医治疗队列及单纯西医治疗队列。中药 1 剂/d, 服药至少半年或至肿瘤进展; 西医按照美国综合癌症治疗网指南给予相应的治疗。随访 3 年观察患者 3 年疾病无进展生存(PFS)及患者生存质量。结果: Kaplan - Meier 生存曲线显示, 中西医结合组的 3 年 PFS 较单纯西药治疗组显示一定优势, 有统计学意义($P < 0.05$)。COX 回归分析 2 组未见统计学意义($P > 0.05$)。化疗脑及肢体麻木症状在服药 1 个月后统计显示有明显改善($P < 0.05$)。结论: 辨证服用中药可能对患者的生存有益, 需要扩大病例数进一步研究证实。中药可改善因化疗引起的麻木及化疗脑, 从而提高生活质量。

关键词 辨证中药; 三阴性乳腺癌; 无进展生存; 生存质量

Effect of Herbs on Progress-free Survival in Clinical Stage II ~ IV Triple Negative Breast Cancer and Strategy of Traditional Chinese Medicine

Lu Wenping¹, Xu Binghe², Jiang Cuihong¹, Cao Yajing¹, Ma Fu², Che Huangli¹, Zheng Honggang¹, Li Daorui¹,
Shi Wengguang¹, Zhang Peitong¹, Ling Hongsheng¹

(1 Oncology department, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese medical sciences, Beijing, Post code: 100053;
2 Internal medical department, Cancer Hospital Affiliated to Chinese Academy of Medical Sciences)

Abstract Objective: We observed the effect of Chinese medicine, given as a result of syndrome differentiation, on the progress-free survival and life quality of patients with triple negative breast cancer (TNBC) as well as the strategy of traditional Chinese Medicine. **Method:** 101 patients at stage II/III/IV were divided into two cohorts, of which 65 cases were treated with combination of herbs and standard western medicine and 36 cases by the western medicine alone. Progress-free survival and symptoms like numbness and chemo-brain were evaluated. **Results:** During 36-month follow-up, there was a statistically significance in DFS by Kaplan-meier although no significance in DFS by COX, and there were significances in improvement of numbness and chemo-brain in combination. **Conclusion:** Chinese medicine treatment according to syndrome differentiation, may be beneficial to patients with TNBC, the efficacy needs to be further proved on a larger number of patients. Chinese medicine can improve quality of life by relieving the symptoms such as numbness and chemo brain caused by chemotherapy.

Key Words Chinese medicine according to syndrome differentiation; Triple negative breast cancer; Progression-free survival; Quality of life

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.01.020

三阴性乳腺癌(TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER2)表达均为阴性的乳腺癌,具有侵袭力强、远处转移风险大和预

后差等特点^[1]。三阴性乳腺癌在诊断后的前三年有很高的复发风险,且一旦发生转移,其生存时间较别的类型的乳腺癌短^[2-3],所以前三年的治疗举足轻重,但是由

于分子分型的复杂性及治疗方面缺乏特异性药物,使其成为乳腺癌各种分型中最具挑战性疾病^[4]。我们课题组采用前瞻性队列研究的方法,将 101 例三阴乳腺癌意向人群依据治疗意愿分成 2 个队列,分别用辨证论治中药联合西药治疗及单纯西药治疗,观察其无进展生存,现将结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有入组患者均有明确的病理诊断,免疫组化符合 ER(-),PR(-),Her-2(-),并满足分期为 II/III/IV 或复发转移患者,ECOG 评分 ≤ 2 。病理结果为三甲医院验证。患者来自中国中医科学院广安门医院肿瘤科及中国医学科学院肿瘤医院。

表 1 2 组 ITT 的基线资料[例(%)]

基本特征	TCM + CHEMO(n = 65)	CHEMO(n = 36)
平均年龄(范围)	50.7(28 ~ 79)	47.9(24 ~ 78)
ECOG 评分	1.23(1 ~ 3)	1.06(1 ~ 2)
肿瘤 I 级	4(6.2)	2(5.6)
分级, II	50(76.9)	28(77.8)
n(%) III	11(16.9)	6(16.7)
肿瘤 II 级	45(69.2)	24(66.7)
分期 III	13(20)	8(22.2)
IV	7(10.8)	4(11.1)
肿瘤家族史	8	4

注:ITT:意向治疗。ECOG:欧洲肿瘤协作组患者状态等级。

表 2 65 例 TNBC 辨证分型及治疗

辨证分型	例数	治疗(为主)
气滞血瘀	28	逍遥散 + 理冲汤
脾虚痰湿	21	三仁汤
肝肾阴虚	9	一贯煎
气血虚亏	7	当归补血 + 阳和汤

1.2 研究方案及治疗 此项研究采用多中心、前瞻性队列研究的方法,评估辨证使用中药能否增加 II/III/IV 三阴乳腺癌患者经过规范西医治疗后的疗效。本研究得到中国中医科学院乳腺癌优势病种课题资助(课题号:CACMS07Y0015)。合格受试者按照治疗意向分为两个队列,联合治疗队列及西医治疗队列,联合治疗队列采用辨证中药治疗加规范化疗,西医治疗队列采用单纯规范化疗,辨证中药为气滞血瘀型给予逍遥散和理中汤治疗加减;脾虚痰湿型六君子汤和三仁汤加减;肝肾阴虚型予一贯煎加减治疗,气血虚亏予当归补血汤和阳和汤加减。中药均由广安门医院中药房统一提供,1 剂/d,至少服用 6 个月,或至疾病进展期停药。规范化疗依据美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌治疗指南给予 TAC 方案或 AC-weekly T,所有患者依据指南接

受 6~8 周期化疗,2 组均有部分患者依据指南接受放疗,研究终点为 3 年无进展生存(PFS)及麻木、化疗脑改善情况。麻木的疗效评价疗效标准:参照国家中医药管理局 1995 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[5]确定。化疗脑的疗效评价应用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。随访方式以门诊复诊或电话随访为主。两个队列中意向治疗 ITT(intent to treatment)人群主要的特征见表 1,中医辨证分型见表 2。

1.3 统计学方法 PFS 采用 SPSS 17 统计软件进行 Kaplan-Meier, COX 回归分析,生活质量计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

从 2007 年 1 月至 2012 年 5 月共 126 例确诊为乳腺癌的患者入组,其中术后至今已 3 年的患者 106 例,失访 5 例,4 例患者单纯西医治疗后复发转入联合治疗组。共有 101 例意向人群完成确诊后 3 年的随访,20 例意向人群入组未及 3 年,未列入此次统计范畴。联合治疗组 65 例,西医治疗组 36 例。疗效:1)经过 36 个月的随访,Kaplan-Meier 生存曲线显示 2 组意向人群的 3 年无进展生存存在意义,联合组优于西医组($P=0.028, <0.05$ 见表 3、图 1)。COX 回归分析 2 组未见统计学意义($P>0.05$)。化疗脑及肢体麻木症状在服药 1 个月后统计显示有明显改善($P<0.05$)。2)联合组中治疗后好转率 2 组生活质量方面如麻木、记忆力方面联合组也优于西医组,见表 4。

表 3 2 组 3 年无进展生存的中位数和均值(月)

治疗分组	均值 a		95% 置信区间		中位数		95% 置信区间	
	估计	标准误	下限	上限	估计	标准误	下限	上限
中西医	31.549	1.473	28.663	34.436	36.00	0.000	29.911	38.989
西医	26.644	2.604	21.841	32.048	34.00	2.546		
合计	30.084	1.319	27.499	32.669	36.00	0.000		

注:a:如果估计值已删失,那么它将限制为最长的生存时间。

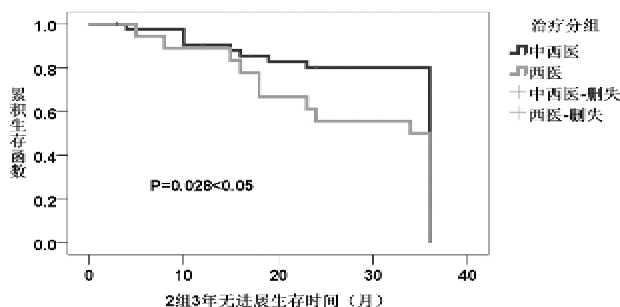


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

表 4 2 组患者症状改善情况

	麻木		记忆力	
	好转	无效	好转	无效
中西医	20	6	39	10
西医	5	8	9	11
合计	25	14	48	21
χ^2	5.571		8.027	
P	0.018		0.005	

3 讨论

2005 年首次出现三阴乳腺癌这一概念,至今针对 TNBC 仍无特异性的治疗^[6-9]。中医药有关三阴乳腺癌的临床报道亦少见,我们遵从以下治疗策略,通过对 101 例 TNBC 患者前瞻性的中药治疗的追踪观察,发现中药在提高患者 3 年无进展生存及生活质量方面取得了较为满意的疗效。

3.1 辨证论治,病证结合 中医的个体化治疗体现在辨证论治,辨证论治是中医诊断治疗疾病的重要原则和方法,也是中医学术的特点和精华所在^[10]。正气亏虚,肝脾肾三脏功能失调是本病的重要病机,痰、瘀、毒是本病发生的主要病理变化^[11]。临证时我们依据乳腺癌发生的病因病机及病理变化、四诊合参将三阴乳腺癌分为气滞血瘀型、脾虚痰湿型、肝肾阴虚型、气血亏虚型,并根据主证有对应的主方,做到病证结合。

3.2 减毒增效,辅助正气 三阴乳腺癌最初的治疗以西医疗为主,中医药这一时期主要以减轻手术、放化疗的反应,如手术后皮瓣坏死,应在辨证辨病施治基础上加益气活血、化瘀解毒之品;术后上肢瘀肿,应加用活血通络、化瘀消肿之品;放疗后舌红光剥,咳嗽频频,加用益气养阴、清肺救燥之品;化疗后恶心呕吐,加用益气和胃、芳香醒脾之品;化疗骨髓抑制,血白细胞减少加用益肾养血之品。化疗如紫杉类药物引起的四肢麻木以及记忆力下降为主要表现的化疗脑在化疗后长期存在,严重影响患者的生活质量,麻木常辨证基础上酌加土鳖虫、当归、全虫活血通络;记忆力下降常以菖蒲豁痰醒脑开窍;川芎活血养血,引诸药通行血脉。

3.3 防患未然,西为中用 经过了艰苦的化疗放疗阶段之后,中药治疗的重点转为防复发转移,也即运用中医的治未病思想^[12],在三阴乳腺癌中如何实施这一理念呢?扶正提高机体免疫是必不可少的,具体到三阴我们还要注意到其转移部位。2010 年新英格兰杂志刊登了一篇三阴乳腺癌的综述,大量研究表明 TNBC 发生脑转移机率为 30%,肺转移机率为 40%,肝转移机率为 20%,而骨转移机率为 10%。有研究表明 TNBC 与 Non-TNBC 相比复发转移的高峰出现的时间更

早^[13-14]。用药时考虑三阴最易转移的部位,采用补肺,透脑的药物,如党参、桔梗、全虫以未雨绸缪。

3.4 随机以赴,与狼共舞 这个策略主要是针对复发转移或初次诊断时就不能手术的 IV 期患者,这部分患者是不可治愈的,但是是可以治疗的,中医药在此阶段的主要目标是延长生存时间,缓解症状,改善患者生存质量,“大积大聚,伤其大半而止”。正确的策略,合理的用药,中西医结合治疗三阴乳腺癌已初步显示有一些优势,但 COX 回归分析的结果提醒我们还需要进一步扩大样本进行更为细致深入的研究。

参考文献

- [1] Ayca Gucalp, Tiffany A. Traina. Triple - Negative Breast Cancer: Adjuvant Therapeutic Options [J]. Chemotherapy Research and Practice, 2011, Article ID 696208:1 - 13.
- [2] R. Dent, M. Trudeau, K. I. Pritchard et al., Triple - negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13: 4429 - 4434.
- [3] Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal - like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple - negative phenotype [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 1368 - 76.
- [4] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple - negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. J Clin Invest, 2011, 121: 2750 - 2767.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 25 - 28.
- [6] Keith D. Amos, Barbara Adamo, Carey K. Anders. Triple - Negative Breast Cancer: An Update on Neoadjuvant Clinical Trials [J]. International Journal of Breast Cancer, 2012: 1 - 7.
- [7] Ellis P, Barrett - Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open - label, phase III, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373: 1681 - 92.
- [8] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly (ADP - ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof - of - concept trial [J]. Lancet, 2010, 376: 235 - 44.
- [9] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple - negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1145 - 53.
- [10] 卢雯平, 朴炳奎. 中医个体化治疗与规范化治疗 [J]. 癌症进展, 2010, 8(3): 212 - 214.
- [11] 卢雯平, 姜翠红. 古方治疗乳腺癌的用药规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 133 - 134.
- [12] 王庆其. 中医治未病思想的文化意义 [N]. 中国中医药报, 2012 - 05 - 03(3).
- [13] William D. Foulkes, Ian E. Smith, Jorge S. Reis - Filho. Triple - Negative Breast Cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 1938 - 48.
- [14] Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple - negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115: 423 - 8.

(2012 - 08 - 07 收稿)