

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.02.015

多西他赛联合表柔比星序贯化疗对三阴性乳腺癌 相关指标的影响*

张立芳, 张晓林, 孔令新

(河北省邢台市宁晋县妇幼保健院, 河北 邢台 055550)

摘要:目的 观察多西他赛(TXT)联合表柔比星(EPI)序贯化疗对三阴性乳腺癌(TNBC)患者血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、白细胞介素 8(IL-8)等相关指标的影响。方法 选取医院 2015 年 1 月至 2017 年 9 月收治的 TNBC 患者 74 例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各 37 例。研究组患者给予 TXT + EPI 序贯化疗,对照组患者给予 TXT + EPI 联合化疗。结果 与化疗前比较,两组患者化疗后血清 CEA,CA199,IL-8,IL-6 和人生长分化因子 3 水平均明显降低($P < 0.05$),但两组间无明显差异($P > 0.05$);与化疗前比较,两组患者化疗后癌细胞乳腺癌耐药蛋白、P-糖蛋白表达水平均明显升高($P < 0.05$),且研究组明显低于对照组($P < 0.05$);研究组不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 TXT + EPI 序贯化疗在改善 TNBC 患者血清肿瘤标志物、细胞因子水平方面与 TXT + EPI 联合化疗作用相当,但序贯化疗在减轻患者耐药程度和不良反应方面更具优势。

关键词:多西他赛;表柔比星;序贯化疗;三阴性乳腺癌;耐药性;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R979.1;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)02-0048-03

Effect of Taxotere Combined with Epirubicin Sequential Chemotherapy on Related Indexes of Triple Negative Breast Cancer

ZHANG Lifang, ZHANG Xiaolin, KONG Lingxin

(Ningjin County Maternal and Child Health Care Hospital, Xingtai, Hebei, China 055550)

Abstract: Objective To observe the effect of taxotere(TXT) combined with epirubicin(EPI) sequential chemotherapy on serum levels of carcinoembryonic antigen(CEA),carbohydrate antigen 199(CA199) and interleukin-8(IL-8) in patients with triple negative breast cancer(TNBC). **Methods** Totally 74 patients with TNBC admitted to our hospital from January 2015 to September 2017 were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method,37 cases in each group. The patients in the study group received TXT + EPI sequential chemotherapy,while the patients in the control group received TXT + EPI combined chemotherapy. **Results** Compared with before chemotherapy,the levels of serum CEA,CA199,IL-8,IL-6 and human growth differentiation factor-3(GDF3) in the two groups were significantly decreased after chemotherapy($P < 0.05$),but there was no significant difference between the two groups($P > 0.05$). Compared with before chemotherapy,the expression levels of breast cancer resistance protein(ABCG2), P-glycoprotein(P-gp) in breast cancer cells of the two groups were significantly increased after chemotherapy, but those in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** TXT + EPI sequential chemotherapy and TXT + EPI combined chemotherapy have a similar role in improving levels of serum tumor markers and cytokines. However, sequential chemotherapy has more advantages in reducing drug resistance and adverse reactions.

Key words: taxotere; epirubicin; sequential chemotherapy; triple negative breast cancer; drug resistance; adverse drug reaction

乳腺癌患者如癌组织中孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、原癌基因人类表皮生长因子受体 2(Her-2)基因均为阴性,则诊断为三阴性乳腺癌(TNBC),占有类型乳腺癌的 10% ~ 20%^[1]。TNBC 侵袭性强,内脏、骨及脑转移早,对细胞毒药物敏感性高,但缓解期短,预后较其他类型乳腺癌差。目前临床对该病多采取紫杉醇类联合蒽环类药物化学治疗(简称化疗),取得了一定疗效,但该联合化疗方案存在耐受性差、不良反应较严重等弊端。有学者发现,序贯化疗对降低化疗并发症发生

率有一定帮助^[2]。本研究中采用多西他赛(TXT)联合表柔比星(EPI)序贯治疗 TNBC,观察其对患者相关指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国进展期乳腺癌共识指南》^[3]中 TNBC 诊断标准;预计生存期不短于 6 个月;年龄 18 ~ 60 岁;浸润性癌,有明确病灶,需行手术;无其他恶性肿瘤病史;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其

*基金项目:河北省 2017 年度医学科学研究重点课题[20171480]。

第一作者:张立芳,女,大学本科,主治医师,研究方向为普通外科,(电子信箱)phgor@163.com。

家属对本研究内容知情并签署知情同意书。

排除标准:合并其他部位原发肿瘤病灶;对本研究药物过敏;有放、化疗史;美国东部肿瘤协作组体能状况评分低于2分。

病例选择与分组:选取医院2015年1月至2017年9月收治的TNBC患者74例,均为女性,按随机数字表法分成序贯化疗组(研究组)和TXT+EPI联合化疗组(对照组),各37例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=37$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	TNM分期 (I/II/III, 例)	淋巴结转移 (有/无, 例)	术式 (改/保, 例)
研究组	45.61 $\pm$ 5.49	5/20/12	20/17	21/16
对照组	47.14 $\pm$ 5.54	6/18/13	21/16	20/17
t/χ^2 值	1.193	0.236	0.055	0.055
P 值	0.237	0.889	0.815	0.815

注:TNM为肿瘤分期。改为改良根治术,保为保乳术。

1.2 方法

患者术后均给予规律化疗,期间常规监测肝、肾功能。研究组化疗方案:3周为1个周期,前4个周期第1~2天予注射用盐酸表柔比星(北京协和药厂,国药准字H20143165,规格为每支含10 mg)75 mg/m² 静脉滴注;后4个周期第1天给予多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20123404,规格为每支1 mL:20 mg)100 mg/m² 静脉滴注;共治疗8个周期。对照组化疗方案:3周为1个周期,每个周期第1~2天予注射用盐酸表柔比星75 mg/m² 静脉滴注,第3天予多西他赛注射液75 mg/m² 静脉滴注;共6个周期。

1.3 观察指标

血清标志物:于化疗前(T_1)、化疗后(T_2)采集患者清晨空腹静脉血5 mL,离心分离血清,采用C12型多肿瘤标志物蛋白质芯片检测系统(上海数康生物科技有限公司)检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)。

细胞因子:取上述血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素6(IL-6)、人生长分化因子3(GDF3)水平,试剂盒均购自上海依科赛生物制品有限公司。

肿瘤耐药相关指标:于 T_1 和 T_2 时经手术、穿刺取得乳腺癌组织,用D-Hanker液冲洗后过200目筛,常

规离心5 min;配置DMEM/F12培养基,进行乳腺癌干细胞(BCSCs)微球体分离培养;将培养所得悬液低速离心,取上清液,加入苯甲基磺酰氟和RIPA裂解液,0℃下静置10 min;转移上清液,蛋白电泳电转至膜,加入5%脱脂牛奶,室温下封闭2 h,加入一抗于4℃下过夜;TBST洗膜3次,加入HBP标记的鼠抗兔抗体,37℃孵育1.5 h,TBST洗膜3次;ECL试剂盒(上海酶联试剂盒公司)显影,以 β -actin为内参计算乳腺癌耐药蛋白(ABCG2)、P-糖蛋白(P-gp)表达水平。

不良反应:观察治疗过程中胃肠道反应,红细胞、血小板、白细胞、中性粒细胞减少等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者血清CEA和CA199水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=37$)

组别	CEA(ng/mL)		CA199(U/mL)	
	T_1	T_2	T_1	T_2
研究组	7.98 $\pm$ 1.54	3.18 $\pm$ 0.54*	35.51 $\pm$ 6.47	11.71 $\pm$ 2.16*
对照组	8.12 $\pm$ 1.62	3.26 $\pm$ 0.57*	35.48 $\pm$ 6.41	12.08 $\pm$ 2.21*
t 值	0.381	0.620	0.020	0.728
P 值	0.704	0.537	0.984	0.469

注:与本组 T_1 相比,* $P<0.05$ 。表3、表5同。

表3 两组患者癌细胞ABCG2和P-gp水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=37$)

组别	ABCG2		P-gp	
	T_1	T_2	T_1	T_2
研究组	0.56 $\pm$ 0.11	0.72 $\pm$ 0.14*	0.21 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.06*
对照组	0.55 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.16*	0.20 $\pm$ 0.02	0.47 $\pm$ 0.08*
t 值	0.428	4.864	1.687	7.299
P 值	0.670	0.000	0.096	0.000

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=37$]

组别	胃肠道反应	红细胞减少	血小板减少	白细胞减少	中性粒细胞减少
研究组	19(51.35)	13(35.14)	3(8.11)	17(45.95)	18(48.65)
对照组	28(75.68)	22(59.46)	10(27.03)	26(70.27)	27(72.97)
χ^2 值	4.723	4.391	4.573	4.497	4.593
P 值	0.030	0.036	0.032	0.034	0.032

表5 两组患者血清IL-8, IL-6, GDF3水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=37$)

组别	IL-8		IL-6		GDF3	
	T_1	T_2	T_1	T_2	T_1	T_2
研究组	52.65 $\pm$ 9.51	28.27 $\pm$ 5.75*	34.71 $\pm$ 6.54	8.13 $\pm$ 1.28*	125.18 $\pm$ 18.74	87.07 $\pm$ 14.13*
对照组	53.27 $\pm$ 9.58	27.43 $\pm$ 5.43*	33.91 $\pm$ 6.42	8.37 $\pm$ 1.35*	124.77 $\pm$ 18.41	88.26 $\pm$ 14.34*
t 值	0.279	0.646	0.531	0.785	0.095	0.360
P 值	0.781	0.520	0.597	0.435	0.925	0.720

3 讨论

相较于其他类型乳腺癌, TNBC 初诊时分期偏晚, 侵袭性较强。目前多采用蒽环-紫杉类药物联合治疗 TNBC, 客观缓解率可达 70%~90%^[4]。EPI 是常用蒽环类药物, 为拓扑异构酶 II 抑制剂, 可嵌入 DNA 双链碱基间形成稳定复合物, 并可对 DNA 超螺旋转化造成影响, 从而阻碍 DNA 复制与转录, 抑制癌细胞分裂^[5]。同时, 其还可通过螯合铁离子后产生自由基, 破坏细胞膜、蛋白质及 DNA 结构, 发挥细胞毒作用。王玻玮等^[6]研究显示, EPI 对 MDA-MB-231、MDA-MB-468 等激素受体阴性细胞系的化疗敏感性明显高于 MCF-7 等激素受体阳性细胞系, 且 EPI 作用 24 h 后, MDA-MB-231、MDA-MB-468 中钙网蛋白、HSP70 表达量均显著高于 MCF-7, 提示 EPI 在发挥较强细胞毒性作用的同时对激素受体阴性乳腺癌细胞还有潜在免疫原性死亡作用, 对 TNBC 治疗有重要意义。作为紫杉烷类抗肿瘤药物, TXT 以其良好的广谱抗癌作用和水溶性得到广泛应用, 其可促进微管装配, 机制与紫杉醇类药物相似, 但其微管解聚抑制作用是后者的 2 倍, 疗效更显著^[7]。相关研究显示, TXT 对于乳腺癌转移患者, 单药化疗缓解率约为 47%, 联合蒽环类药物可显著提升疗效^[8]。

蒽环-紫杉类药物联合化疗方案治疗 TNBC 虽可通过剂量密集给药发挥更强抗癌作用, 但可能增加毒副作用风险。序贯化疗方案调整用药时机和周期时不改变化疗药物总量, 为治疗 TNBC 提供了新思路。本研究结果显示, 2 种方案改善患者血清肿瘤标志物、细胞因子水平方面作用相当。存在于癌细胞表面的 CEA 是引起癌细胞之间及癌细胞与基质胶原之间黏附反应的糖蛋白, 其为广谱性肿瘤标志物, 用于乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的疗效判断、病情监测和预后判断效果较好^[9]。CA199 为黏蛋白型糖类蛋白肿瘤标志物。汤继英等^[10]研究发现, 血清 CEA 和 CA199 水平与乳腺癌化疗后总体生存时间、无进展生存时间相关, 有助于准确评估乳腺癌患者临床预后状态。恶性肿瘤的病情进展与血清 IL-8 和 IL-6 水平密切相关, GDF3 则为重要的肿瘤释放细胞因子, 在肿瘤的发生中发挥重要作用。杨明德等^[11]研究发现, 化疗可通过降低乳腺癌患者血清 IL-8 和 IL-6 水平而抑制肿瘤浸润和转移。

ABCG2 参与癌细胞的生长、分化和侵袭转移等多个过程^[12]。P-gp 则可将药物泵出癌细胞, 减少进入癌细胞的药量, 并可降低癌细胞靶点的药物浓度, 导致多药耐药的发生^[13]。本研究结果显示, 相对于联合化疗方案, TXT+EPI 序贯化疗对于减轻 TNBC 耐药程度有一定帮助。此外, 研究组患者各类不良反应发生率均明

显低于对照组 ($P < 0.05$), 表明 TXT+EPI 序贯化疗对减轻化疗毒副作用有一定意义。王薇等^[14]的研究也发现, TXT 联合 EPI 序贯化疗对减轻 TNBC 患者肾功能损害、血液系统及胃肠道不良反应均有一定帮助, 与本研究结果基本一致。

综上所述, TXT+EPI 序贯化疗改善 TNBC 患者血清肿瘤标志物、细胞因子水平作用与 TXT+EPI 联合化疗相当, 但减轻患者耐药程度和不良反应效果更好。

参考文献:

- [1] 洪进, 陈小松, 吴佳毅, 等. 三阴性乳腺癌辅助化疗决策的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(1): 39-43.
- [2] 李东, 张敬. 三阴乳腺癌 ET 与 AC→T 化疗方案疗效比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(A02): 1113.
- [3] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南(CABC2015)[J]. 癌症进展, 2015, 13(3): 223-245.
- [4] 李俏, 徐兵河, 李青, 等. 顺铂联合卡培他滨治疗蒽环和紫杉类耐药晚期三阴性乳腺癌的近期疗效与安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(12): 938-941.
- [5] 郭伟, 金功胜. 多西紫杉醇和表阿霉素新辅助化疗对三阴性乳腺癌的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2381-2383.
- [6] 王玻玮, 马方婧, 刘铭, 等. 表阿霉素对乳腺癌细胞系的作用效应[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(12): 1520-1523.
- [7] 寇长元, 李恩孝. 表阿霉素联合多西紫杉醇治疗三阴性与非三阴性乳腺癌比较[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(14): 1667-1669.
- [8] 黄河清, 钟慕仪, 林伟强, 等. 多西紫杉醇联合吡柔比星新辅助化疗治疗不同亚型乳腺癌患者的疗效及病理完全缓解状况分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(21): 2556-2559.
- [9] 王芳, 刘新兰, 金晓菲. 血清 CEA、CA15-3 在乳腺癌转移监测中的临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6): 687-689.
- [10] 汤继英, 汪选斌, 蔡晓军, 等. 血清 CEA 和 CA19-9 水平与乳腺癌化疗疗效及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(6): 934-938.
- [11] 杨明德, 李冬梅, 于慧玲. 化疗前后乳腺癌患者血清中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(1): 136-138.
- [12] 何建明, 肖宏卫, 谭丽珊, 等. 三阴性乳腺癌组织 CaSR 和 ABCG2 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(12): 817-822.
- [13] 杨海松, 毛大华, 张世泳, 等. 紫杉醇联合表阿霉素新辅助化疗治疗三阴性乳腺癌的临床疗效评价及其对 Ki-67、p53、P-gp 和 GST- π 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4281-4284.
- [14] 王薇, 别克扎提·再孜提汗, 周静, 等. 多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗治疗三阴性乳腺癌的效果观察[J]. 山东医药, 2018, 58(4): 79-81.

(收稿日期: 2018-07-18)