

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.025

多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化学治疗对三阴性乳腺癌患者血清学指标的影响*

王运伟,刘中强,夏熙学,杨国鹏,张玉邦

(河北省沧县医院,河北 沧州 061009)

摘要:目的 探讨多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化学治疗(简称化疗)对三阴性乳腺癌患者血清中缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素(ET)水平的影响。方法 纳入三阴性乳腺癌患者106例,随机分为两组,各53例。对照组患者给予表阿霉素+多西紫杉醇治疗,3周为1个周期,共6个周期;观察组患者前4个周期给予表阿霉素治疗,后4个周期予多西紫杉醇治疗,3周为1个周期,共8个周期。结果 两组患者有效率(64.15%比62.26%)和控制率(86.79%比83.02%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组HIF-1 α 、VEGF、ET水平均较化疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组白细胞、中性粒细胞、红细胞抑制的发生率分别为50.94%、42.65%、37.74%,明显低于对照组的69.81%、73.58%、58.49%($P<0.05$);观察组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的发生率为16.98%,明显低于对照组的33.96%($P<0.05$);两组化疗期间恶心呕吐发生率均为100.00%($P>0.05$),观察组口腔溃疡发生率为16.98%,明显低于对照组的35.85%($P<0.05$);术后3年,两组复发率、转移率、死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗三阴性乳腺癌临床疗效及预后均与联合化疗基本相当,但序贯化疗可明显降低血清中HIF-1 α 、VEGF、ET水平,明显减少化疗期间白细胞、中性粒细胞、红细胞抑制和ALT升高,以及降低口腔溃疡的发生率,值得临床推广。

关键词:多西紫杉醇;表阿霉素;序贯化学治疗;三阴性乳腺癌;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0073-04

Effect of Docetaxel Combined with Epirubicin Sequential Chemotherapy on Serological Indicators in Patients with Triple Negative Breast Cancer

WANG Yunwei, LIU Zhongqiang, XIA Xixue, YANG Guopeng, ZHANG Yubang

(Cangxian Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, China 061009)

Abstract: Objective To investigate the effect of docetaxel combined with epirubicin sequential chemotherapy on the levels of serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor(VEGF) and endothelin(ET) in patients with triple negative breast cancer(TNBC). **Methods** Totally 106 patients with TNBC were included and randomly divided into two groups, 53 cases in each group. The patients in the control group were treated with epirubicin and docetaxel for 6 courses with 3 weeks of 1 course. The patients in the observation group were given epirubicin for the first 4 courses and docetaxel for the second 4 course, a total of 8 courses with 3 weeks for 1 course. **Results** There was no significant difference in the effective rate(64.15% vs. 62.26%) and the control rate(86.79% vs. 83.02%) between the two groups($P>0.05$). After chemotherapy, the levels of HIF-1 α , VEGF and ET in the two groups were significantly lower than those before chemotherapy($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The incidence rates of leukocyte suppression, neutrophil inhibition and erythrocyte suppression in the observation group were 50.94%, 42.65% and 37.74%, which were significantly lower than 69.81%, 73.58% and 58.49% in the control group($P<0.05$). The incidence rate of elevated alanine transaminase(ALT) in the observation group was 16.98%, which was significantly lower than 33.96% in the control group($P<0.05$). The incidence rate of nausea and vomiting during chemotherapy was 100.00% in the two groups($P>0.05$). The incidence rate of oral ulcers in the observation group was 16.98%, which was significantly lower than 35.85% in the control group($P<0.05$). 3 years after operation, there was no significant difference in the recurrence rate, metastasis rate and mortality between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Docetaxel combined with epirubicin sequential chemotherapy in the treatment of patients with TNBC has similar clinical effect and prognosis with the combined chemotherapy. However, sequential chemotherapy can significantly reduce the levels of serum HIF-1 α , VEGF and ET, and significantly reduce the incidence rates of leukocyte suppression, neutrophil inhibition, erythrocyte suppression, elevated ALT and oral ulcers during chemotherapy, it is worthy of clinical promotion.

Key words: docetaxel; epirubicin; sequential chemotherapy; triple negative breast cancer; clinical effect

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,已成为严重威胁女性身体健康的主要病因^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative

breast cancer, TNBC)是指癌组织免疫组织化学检查结果为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和原癌基因

*基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题[20171211]。

第一作者:王运伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为普通外科学,(电子信箱)cxyyws@163.com。

(Her-2)均为阴性的乳腺癌^[2]。TNBC 占有乳腺癌病理类型的 10.0%~20.8%,具有特殊的生物学行为和临床病理特征,预后较其他类型乳腺癌差(患者5年生生存率低于15%)^[3]。目前,化学治疗(简称化疗)是改善TNBC患者预后的主要方法,多西紫杉醇和表阿霉素应用广泛,但两者联用产生的不良反应重,患者耐受性差^[4]。有研究指出,TNBC患者接受多西紫杉醇和表阿霉素的序贯治疗可达到联用效果^[5]。本研究中拟采用多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗治疗TNBC,为临床推广提供临床试验依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)》中TNBC的诊断标准^[6];年龄18~50岁;有明确病灶,并实施手术治疗;肿瘤TNM分期^[7]为I~III期;预计生存期不短于3个月;浸润性癌;美国东部肿瘤协作组体能状态评分不低于2分^[8];单侧乳腺癌;规律化疗;患者签署知情同意书,自愿接受治疗。

排除标准:对多西紫杉醇、表阿霉素过敏;放化疗史;合并其他部位原发肿瘤病灶;化疗前经影像学检查显示无远处转移;卡氏(Karnofsky)生活质量评分低于70分^[9]。

病例选择与分组:选取我院2016年12月至2017年12月就诊的女性TNBC患者106例,随机分成两组,各53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($n=53$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	肿瘤 TNM 分期(例)			乳腺癌改良根治术(例)	保乳手术(例)
		I 期	II 期	III 期		
对照组	33.34 ± 4.52	8	27	18	30	23
观察组	33.23 ± 5.21	7	28	18	26	27
$t/Z/\chi^2$ 值	0.12		0.01		0.61	0.61
P	>0.05		>0.05		>0.05	>0.05

1.2 方法

两组患者术后均给予规范化疗,化疗前均口服地塞米松片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44024469,规格为每片0.75mg),化疗期间常规检测肝肾功能[包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清肌肝(SCr)、尿素氮(BUN)]。对照组患者给予盐酸表柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20041211,规格为每支5mL:10mg)/75mg/m²(第1~2天,静脉滴注)+多西紫杉醇注射液(太极集团四川太极制药有限公司,国药准字H20123401,规格为每支1mL:40mg)/75mg/m²(第3天,静脉滴注),3周为1个周期,共6个周期;观察组前4个

周期给予表阿霉素75mg/m²(第1~2天,静脉滴注),后4个周期多西紫杉醇100mg/m²(第1天,静脉滴注),3周为1个周期,共8个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[6]

血清学指标:利用酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者血清中缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素(ET)水平,试剂盒均由上海江莱生物科技有限公司提供;不良反应:记录化疗期间出现的血液系统、肝肾功能、消化系统不良反应情况;预后:比较两组患者术后3年复发率、转移率及死亡率。完全缓解:肿瘤完全消失;部分缓解:肿瘤缩小不低于50%;疾病稳定:肿瘤缩小低于50%或肿瘤增大低于20%;疾病进展:肿瘤增大不低于20%。有效=完全缓解+部分缓解,控制=完全缓解+部分缓解+疾病稳定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,均行正态分布和方差齐性检验,不符合正态分布的变量进行自然对数转化使其成正态或近似正态分布。同组治疗前后均数比较采用配对 t 检验,组间均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率表示,两组间比较采用 χ^2 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 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=53$]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效	控制
对照组	5(9.43)	29(54.72)	12(22.64)	7(13.21)	34(64.15)	46(86.79)
观察组	5(9.43)	28(52.83)	11(20.75)	9(16.99)	33(62.26)	44(83.02)
Z/χ^2 值			0.08		0.04	0.29
P			>0.05		>0.05	>0.05

表3 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n=53$)

组别	HIF-1 α		VEG		ET	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组	175.15 ± 6.34	146.03 ± 4.73*	346.48 ± 6.67	244.65 ± 5.92*	84.25 ± 4.76	54.76 ± 1.45*
观察组	175.13 ± 6.32	123.67 ± 4.74* ^Δ	346.52 ± 6.42	210.48 ± 5.28* ^Δ	84.26 ± 4.74	48.45 ± 1.07* ^Δ

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与对照组化疗后比较,^Δ $P<0.05$ 。

3 讨论

TNBC具有较强的肿瘤侵袭能力,易向远处转移,内脏转移和脑转移发生率较高,预后差,死亡率较高^[10]。多西紫杉醇属紫杉烷类抗肿瘤药物,通过特异性结合到癌细胞中微管蛋白(分为 α -微管蛋白和 β -微管蛋白)的特定部位,从而起到防止其解聚的作用,使癌细胞的分裂永远停留在G₂和M期,导致癌细胞无法复制,最终造成癌细胞死亡^[11-12]。表阿霉素属蒽环类抗肿瘤药物,可通过嵌入DNA双链的碱基之间,形成稳定复合物,抑制DNA复制与RNA合成,从而阻止癌细胞分裂;

表4 两组患者不良反应比较[例(%), n=53]

组别	血液系统				肝肾功能				消化系统			
	白细胞抑制	中性粒细胞抑制	红细胞抑制	血小板抑制	ALT 升高	AST 升高	SCr 升高	BUN 升高	恶心呕吐	腹泻	便秘	口腔溃疡
对照组	37(69.81)	39(73.58)	31(58.49)	4(7.55)	18(33.96)	10(18.87)	2(3.77)	2(3.77)	53(100.00)	5(9.43)	3(5.66)	19(35.85)
观察组	27(50.94)	29(42.65)	20(37.74)	2(3.77)	9(16.98)	6(11.32)	1(1.89)	1(1.89)	53(100.00)	3(5.66)	2(3.77)	9(16.98)
χ^2 值	3.84	4.10	4.57	0.71	4.03	1.18	0.34	0.34	-	0.54	0.21	4.85
P	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05

表5 两组患者预后比较[例(%), n=53]

组别	复发	转移	病死
对照组	6(11.32)	19(35.85)	9(16.98)
观察组	7(13.21)	21(39.62)	10(24.53)
χ^2 值	0.09	0.16	0.06
P	>0.05	>0.05	>0.05

可通过抑制拓扑异构酶 II, 影响 DNA 超螺旋转化为松弛状态, 从而阻止 DNA 复制与转录; 还可通过螯合铁离子后产生自由基从而破坏 DNA、蛋白质及细胞膜结构^[13]。有研究表明, 多西紫杉醇与表阿霉素均需要通过剂量密集给药才能发挥最大抗肿瘤作用, 从而改善预后, 但剂量密集给药会增加药品不良反应, 导致耐受性差而中断化疗^[14]。多西紫杉醇与表阿霉素的序贯治疗并未减少化疗药物总量, 而是强调多种化疗药物不再同时给药, 且延长化疗周期^[15]。本研究结果显示, 两组有效率和控制率比较无明显差异, 说明序贯化疗并未降低化疗效果, 与王薇等^[16]报道一致。

VEGF 能特异性促进血管内皮细胞增殖, 参与内皮细胞活化、迁移、入侵和生存的蛋白在多种实体恶性肿瘤中具有较高的表达^[17]。乳腺肿瘤的生长和转移依赖血管的生成, 而血管的生成主要受 VEGF 调节^[18]。HIF-1 α 是在缺氧条件下存在于人体内的一种异源二聚体, 通过诱导 VEGF 和糖酵解相关酶的表达, 增加供血、供氧、供能, 维持癌细胞的代谢功能^[19]。ET 是一种由内皮细胞合成的具有强烈缩血管作用的生物活性物质, 同时还作为一类促分化剂和细胞生长因子, 参与多种肿瘤的发生和发展^[20]。闫朝岐等^[21]发现, ET 在乳腺癌组织、乳腺纤维瘤及癌旁正常组织中的表达具有显著性差异, 其中 ET 在乳腺癌组织中的表达量最高, 在癌旁正常组织中的表达量最低; ET 在乳腺癌各临床分期标本中的表达也有显著差异, 分期越晚, 表达量越高。本研究结果显示, 两组患者的 HIF-1 α , VEGF, ET 水平较化疗前明显降低, 且观察组降低幅度大于对照组, 说明序贯化疗可明显降低 TNBC 患者血清中 HIF-1 α , VEGF, ET 的水平, 从而抑制癌细胞的生长和代谢过程。

白细胞抑制是化疗药物的常见不良反应, 发生率可达 50%~80%, 有些 TNBC 患者甚至因白细胞急剧减

少导致感染而终止化疗^[22]。肝肾功能异常是化疗药物的另一类不良反应, 一旦出现应综合考虑是否减少用药量或停止化疗^[23]。消化系统不良反应是化疗药物的常见不良反应。本研究结果显示, 观察组白细胞、中性粒细胞、红细胞抑制的发生率均明显低于对照组, 观察组 ALT 升高的发生率明显低于对照组, 两组化疗期间恶心呕吐的发生率均为 100.00%, 观察组口腔溃疡的发生率明显低于对照组, 说明序贯化疗可明显减少化疗期间白细胞、中性粒细胞、红细胞抑制, ALT 升高, 口腔溃疡发生率。国外有报道, TNBC 患者在给予多西紫杉醇和表阿霉素后, 肾功能损伤的发生率约为 10%^[24]。但本研究中出现肾损伤的患者比例远低于 10%, 这可能与 TNBC 患者化疗后肾损伤的发生与多种因素的影响有关。此外, 术后 3 年两组复发率、转移率、病死率比较无明显差异, 说明序贯化疗与联合化疗对 TNBC 预后的影响基本相当。

综上所述, 多西紫杉醇联合表阿霉素序贯化疗用于三阴性乳腺癌, 临床疗效及预后均与联合化疗基本相当, 但序贯化疗可明显降低血清 HIF-1 α , VEGF, ET 水平, 明显减少化疗期间白细胞、中性粒细胞、红细胞抑制, 以及 ALT 升高、口腔溃疡的发生率, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [2] 袁业伟, 孙治君. 三阴性乳腺癌最新治疗及研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(16): 2279-2282.
- [3] 郑红梅, 原俊, 吴新红. 三阴性乳腺癌的分子学分类和靶向治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(2): 209-212.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [7] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.
- [8] 邵彬, 李惠平, 邸立军, 等. 多西他赛单药与联合方案一线治疗转移性乳腺癌的疗效及预后相关因素分析[J]. 肿瘤,