

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.031

多西他赛联合塞替派治疗乳腺癌临床评价*

刘中强,王运伟,夏熙学,杨国鹏,张玉邦

(河北省沧州市沧县医院,河北 沧州 061000)

摘要:目的 观察多西他赛联合塞替派治疗乳腺癌的近远期疗效及对患者缺氧诱导因子1(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮素(ET)水平的影响。方法 选取医院2015年6月至2016年6月收治的行化学治疗(简称化疗)的乳腺癌患者86例,按奇偶数法分为观察组和对照组,各43例。两组患者均予基础治疗及静脉滴注多西他赛注射液,观察组患者加用塞替派注射液静脉滴注。结果 观察组近期总有效率为88.37%,显著高于对照组的69.77%($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的HIF-1,VEGF,ET水平均显著降低,且观察组均显著优于对照组($P < 0.05$);观察组患者的局部复发率、远端转移瘤、死亡率均显著低于对照组,无病生存率显著高于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(23.26%比13.95%, $\chi^2 = 1.229$, $P = 0.268 > 0.05$)。结论 多西他赛联合塞替派治疗乳腺癌,可提高患者的疾病缓解率和远期生存率,降低复发率和死亡率,同时降低血清恶性肿瘤相关生物学指标水平。

关键词:乳腺癌;化学治疗;多西他赛;塞替派;临床疗效;生物学指标

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0091-04

Docetaxel Combined with Thiotepa in the Treatment of Breast Cancer

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

(Cangxian County Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To observe the short and long-term efficacy of docetaxel combined with thiotepa in the treatment of breast cancer and its effect on the expression of hypoxia-inducible factor-1(HIF-1), vascular endothelial growth factor(VEGF) and vascular endothelin(ET). **Methods** A total of 86 patients with breast cancer treated by chemotherapy in the hospital from June 2015 to June 2016 were selected and divided into the observation group and control group according the odd and even number table method, 43 cases in each group. Both groups were given basic treatment and intravenous infusion of docetaxel injection, and the observation group were given intravenous infusion of thiotepa. **Results** The short-term total effective rate of the observation group was 88.37%, which was

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171211]。

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

参考文献:

- [1] 王翠婷,董晨明,张虹,等.模拟人体生物钟镇静用于ICU机械通气患者的临床研究[J].护理学杂志,2017,32(2):19-23.
- [2] 郭昆,张红英,彭四萍.每日唤醒与舒适化镇痛镇静两种方案在ICU机械通气患者中的应用比较[J].中华危重病急救医学,2018,30(10):950-952.
- [3] 刘京涛,杨毅,安友仲,等.ICU机械通气患者是否应该保持镇静状态:支持、反对还是不确定[J].中国医师进修杂志,2017,40(1):6-8.
- [4] 郭耸,陈娟,江智毅,等.右美托咪定和丙泊酚对机械通气患者浅镇静水平脑电活动的影响[J].热带医学杂志,2017,17(5):574-577.
- [5] 王婧,奚望,殷亮,等.右美托咪定与丙泊酚对心脏瓣膜术后机械通气患者镇静效果及血流动力学的影响[J].第二军医大学学报,2017,38(5):563-569.
- [6] 中华医学会重症医学分会.机械通气临床应用指南(2006)[J].中国危重病急救医学,2007,19(2):65-72.
- [7] 赵小利,李洁琼,李昊,等.Ramsay评分对降低非计划性拔管发生率及镇静药物使用的影响[J].中国医药,2016,11(5):698-700.
- [8] 冉群英,万再军,杨伟.不同镇静深度对重症监护病房机械通气患者预后的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(9):128-130.
- [9] 田悦明,邹敏,张琪琪.ICU机械通气患者成功脱机拔管的影响因素分析[J].中国医药导报,2018,15(1):60-63.
- [10] 杨普春,洪潮为,陈燕奎,等.不同镇痛剂丙泊酚复合瑞芬太尼在颅脑术中唤醒麻醉的比较研究[J].中国医师杂志,2016,18(4):583-585.
- [11] 翟鑫鼎,徐艳红,美合日班·斯拉吉.不同剂量舒芬太尼复合丙泊酚用于宫腔镜手术麻醉效果比较[J].中国药业,2019,28(12):66-68.
- [12] 张艳,仲爱玲,陈月.持续浅镇静目标导向应用于ICU机械通气患者对通气治疗效果及不良反应发生率的影响[J].海军医学杂志,2019,40(4):350-353.
- [13] 张敏,路潜,张海燕.客观疼痛评估工具在ICU成人机械通气病人中的应用研究与特点分析[J].护理研究,2018,32(11):850-854.
- [14] 杨婧,代扬,樊华,等.丙泊酚致肌红蛋白升高[J].药物不良反应杂志,2018,20(6):468-470.

(收稿日期:2019-12-05)

significantly higher than 69.77% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of HIF-1, VEGF and ET of the two groups were significantly reduced after treatment, and the improvements in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The local recurrence rate, distal metastasis, and mortality of the observation group were significantly lower than the control group, and the disease-free survival rate was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that of the control group (23.26% vs. 13.95%, $\chi^2 = 1.229$, $P = 0.268 > 0.05$). **Conclusion** Docetaxel combined with thiotepa in the treatment of breast cancer can improve the patient's disease remission rate and long-term survival rate, reduce the recurrence rate and mortality, as well as reducing the level of serum malignant tumor-related biological indicators.

Key words: breast cancer; chemotherapy; docetaxel; thiotepa; clinical efficacy; biological indicators

乳腺癌是妇科最常见的恶性肿瘤,其发生机制为乳腺上皮组织细胞恶性增生,其中以浸润性乳腺癌最常见^[1]。随着工作、生活压力的增加,不良生活方式、习惯的增多,乳腺癌的发生呈持续增长趋势,乳腺癌患者的早期诊断和积极治疗已成为临床关注的重点^[2-3]。对于早期确诊的乳腺癌患者,临床多进行手术根治,同时予相应化学治疗(简称化疗)手段减少术后复发及癌细胞的增殖转移^[4]。乳腺癌化疗首选蒽环类、紫杉醇类药物,多西他赛是强效紫杉醇类药物,但随着临床应用的增加,存在临床疗效降低和广泛耐药等现象^[5]。有研究报道,多西他赛联合其他作用机制的化疗药物可对乳腺癌发挥更好的疗效^[6]。本研究中观察了多西他赛联合塞替派治疗乳腺癌的近远期疗效及对患者缺氧诱导因子1(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮素(ET)水平的影响。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(CABC 2015)》中的相关诊断标准^[7],经CT及MRI等影像学检查、组织病理学活检确诊;均予化疗,对本研究拟用药物无严重过敏反应;预计生存周期不短于6个月;患者体力状况(ECOG)评分不高于2分,卡氏生活质量评分高于60分。本研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中的医学伦理学要求,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:并发其他乳腺疾病及妇科疾病;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;严重心、肝、肾功能不全;妊娠期或哺乳期;自身免疫性疾病,炎性疾病。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本治疗方案接受治疗;检查结果缺失或不完善,不能进行疗效判定;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院2015年6月至2016年6月收治的行化疗的乳腺癌患者86例,按住院先后顺序编号,奇数尾号纳入观察组,偶数尾号纳入对照组,各43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($n = 43$)

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	TNM分期(例)			分型(例)		
			Ⅱ _a 期	Ⅲ _a 期	Ⅲ _b 期	导管癌	小叶癌	髓样癌
观察组	39.44 ± 7.78	23.49 ± 1.97	15	20	8	19	15	9
对照组	38.13 ± 7.70	22.96 ± 1.94	13	18	12	14	17	12
t/χ^2 值	0.785	1.257		1.048			1.311	
P 值	0.435	0.212		0.592			0.519	

1.2 方法

两组患者化疗期间均予营养支持治疗、止吐、护胃、保肝、补充水电解质等基础治疗,并予多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20030561,规格为每瓶2 mL:80 mg)75 mg/m²,加入500 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,于第1,14天给药,以21 d为1个化疗周期。观察组患者加用塞替派注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字H31020600,规格为每瓶1 mL:10 mg)60 mg/m²,加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,于第1,8,16天给药,以21 d为1个治疗周期。两组患者均连续治疗3个周期,治疗期间定期复查血常规、肝肾功能、心功能等指标。

1.3 观察指标

观察指标:于治疗开始前后分别采集患者空腹静脉血约3 mL,置离心管中离心分离得血清,采用放射免疫分析法,以iBright CL1500型放射免疫分析仪(美国Thermo Fisher公司)检测患者的血清恶性肿瘤相关生物学指标水平,包括缺氧诱导因子1(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮素(ET)等水平,试剂盒均购于德国R-Biopharm公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

近期疗效^[8]:完全缓解(CR),病灶完全消失,维持时间超过1个月;部分缓解(PR),病灶缩小体积不少于50%,且持续时间超过1个月;稳定(SD),病灶缩小不超过50%或增大不超过25%,且无新的癌症病灶出现,状态持续超过1个月;进展(PD),病灶未缩小,且病灶增大体积超过25%,或有新的病灶出现。总有效=CR+PR。

远期疗效:对患者随访观察3年(门诊随访至2019

年6月),观察局部复发率、远端转移瘤、死亡率。

安全性:观察患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 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 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	22(51.16)	16(37.21)	3(6.98)	2(4.65)	38(88.37)*
对照组	18(41.86)	12(27.91)	8(18.60)	5(11.63)	30(69.77)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.497$, * $P = 0.034 < 0.05$ 。

表3 两组患者血清生物学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	HIF-1(pg/L)		VEGF(ng/mL)		ET(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	91.24 ± 9.37	45.82 ± 7.18*	57.92 ± 6.89	24.51 ± 5.22*	83.29 ± 9.17	55.82 ± 7.15*
对照组	92.09 ± 9.62	50.72 ± 8.02*	56.97 ± 6.76	28.76 ± 5.67*	82.22 ± 9.05	60.29 ± 7.74*
t 值	0.415	2.985	0.645	3.616	0.545	2.782
P 值	0.679	0.004	0.520	0.001	0.587	0.007

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表4 两组患者远期疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	局部复发	远端转移	死亡	无病生存
观察组	9(20.93)	4(9.30)	2(4.65)	29(67.44)
对照组	18(41.86)	11(25.58)	8(18.60)	20(46.51)
χ^2 值	4.373	3.957	4.074	4.674
P 值	0.037	0.046	0.044	0.031

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

组别	恶心呕吐	脱发	皮疹红斑	消化道出血	骨髓抑制	合计
观察组	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	10(23.26)*
对照组	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	6(13.95)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.229$, * $P = 0.268 > 0.05$ 。

3 讨论

乳腺癌根治术是治疗乳腺癌最直接、有效的手段,术后为避免或预防乳腺癌肿瘤的复发和转移,应进行相应的放射治疗(简称放疗)、化疗^[9]。目前,乳腺癌一线化疗方案包括蒽环类、紫杉醇类化疗药物,多西他赛属强效紫杉醇类抗癌药物,可干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络,通过与游离的微管蛋白结合,促进微管蛋白形成稳定的微管,并抑制微管解聚,导致微管束丧失正常功能,从而抑制癌细胞的有丝分裂^[10]。本研究中对对照组近期缓解率为69.77%,表明多西他赛对乳腺癌的治疗有一定疗效。但长期应用多西他赛存在耐药性和疗效提升潜力不足等问题,对肿瘤病灶进展的

控制力度不足。

塞替派是烷化剂中乙烯亚胺类抗肿瘤药物的代表,对多种实体瘤的抑制效果较好^[11]。塞替派进入体内后可转化为乙烯亚胺离子,并解聚得开环乙烯亚胺基团与肿瘤细胞的DNA碱基中的鸟嘌呤碱基对结合,从而产生烷化作用,改变肿瘤细胞DNA结构与功能,抑制肿瘤细胞的增殖与分裂。另外,塞替派对细胞的RNA、蛋白质等也有抑制作用;在功能分类中属非细胞周期性药物,对肿瘤细胞增殖各周期均有杀灭抑制作用^[12]。本研究中,观察组近期疗效、临床缓解率均得到明显提升,表明两药联用能提升乳腺癌的化疗效果。HIF-1与肿瘤细胞的生长、转移、血管生成等过程密切相关,在体内呈高表达时能特异性结合血管内皮细胞,促进血管内皮细胞生长和增加血管通透性,加快肿瘤细胞转移和扩散^[13]。VEGF具有高度特异性,其在体内可发挥增加血管通透性、增加细胞外基质变性、促进血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。VEGF水平升高时可在机体内诱导肿瘤血管新生,促进肿瘤血管的形成,引起复发,其水平降低预示着肿瘤细胞的增生活跃程度降低^[14]。ET是存在于血管内皮组织上的调节血管功能的重要因子,高表达时能直接促进新生血管生成,加速肿瘤细胞增殖、分化和迁移等^[15]。本研究中观察组HIF-1、VEGF、ET水平均明显低于对照组,表明加用塞替派能抑制肿瘤细胞快速增殖,在乳腺癌治疗期间监测HIF-1、VEGF、ET水平可评估疗效。两药联用会增加不良反应,但差异不明显,不良反应可耐受。

综上所述,多西他赛联合塞替派治疗乳腺癌,可提高患者的疾病缓解率和远期生存率,降低复发率和死亡率,同时降低患者的血清恶性肿瘤相关生物学指标水平。

参考文献:

- [1] 王小康,苏飞,周芬芳,等.应用嵌合抗原受体修饰T细胞治疗乳腺癌研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(8):829-832.
- [2] 曹明丽,宋丰举.基于分子分型的乳腺癌流行病学新认识[J].中国肿瘤临床,2017,44(9):449-451.
- [3] NIU W, LUO Y, WANG X, et al. BRD7 inhibits the Warburg effect and tumor progression through inactivation of HIF1 α /LDHA axis in breast cancer[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(5):519-524.
- [4] 赵雪云,李远平,张英毅,等.吉西他滨联合卡培他滨治疗转移性三阴乳腺癌45例临床观察[J].中国药业,2017,26(15):29-31.
- [5] ZHANG S, GUAN J, SUN M, et al. Self-delivering prodrug-nanoassemblies fabricated by disulfide bond bridged oleate prodrug of docetaxel for breast cancer therapy[J]. Drug Delivery, 2017, 24(1):1460-1467.
- [6] 邵彬,李惠平,邱立军,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,