

表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗用于三阴乳腺癌的效果、肿瘤标志物及毒副反应比较

盛树海 郑进* 佟易凡
唐山工人医院, 河北 063000

摘要:目的: 探讨表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗用于三阴乳腺癌的效果及对肿瘤标志物含量的影响, 以及药物所致毒副反应情况。方法: 2013年6月-2016年10月间在本院接受治疗的晚期三阴乳腺癌患者108例, 回顾性分析其化疗方案并分为: 接受表阿霉素联合多西紫杉醇化疗的联合组55例、接受表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗的序贯组53例。两组治疗6疗程后对比近期疗效、肿瘤标志物[组织多肽特异性抗原(TPA)、糖类抗原15-3(CA15-3)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)]含量及毒副反应发生情况的差异, 随访并观察远期生存情况。结果: 治疗后, 两组患者的疾病控制率、治疗有效率及血清肿瘤标志物含量的差异无统计学意义($P > 0.05$); 序贯组患者白细胞抑制、血小板抑制、口腔溃疡、恶心呕吐的发生率低于联合组($P < 0.05$)。随访2年发现, 序贯组患者的无进展生存时间、平均生存时间长于联合组患者, 整体生存情况优于联合组患者($P < 0.05$)。结论: 表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗治疗三阴乳腺癌的疗效与联合治疗相当, 但其毒副作用相对较小, 对延长远期生存时间、提升生存率具有积极作用。

关键词: 三阴乳腺癌; 表阿霉素; 多西紫杉醇; 肿瘤标志物; 毒副反应

Comparison of Efficacy, Tumor Markers, Toxic and side Effect of Sequential Docetaxel Chemotherapy with Epirubicin in Triple-negative Breast Cancer

Shu-Hai Sheng, Jin Zheng*, Yi-Fan Tong
Tangshan Workers Hospital, Hebei 063000, China

Abstract: Objective: To investigate the effect of sequential docetaxel chemotherapy with epirubicin on triple-negative breast cancer and its influence on contents of tumor markers, as well as drug-induced toxicity and side effects. **Methods:** 108 cases of triple-negative breast cancer patients in our hospital during June 2013 to October 2016 were chosen as research subject, according to chemotherapy regimens all patients were divided into two groups: Combined group (n = 55, underwent epirubicin combined with docetaxel chemotherapy), Sequential group (n = 53, underwent epirubicin combined with docetaxel sequential chemotherapy). After 6 courses of treatment, the short-term curative effect, serum contents of tumor markers[Tissue polypeptide specific antigen (TPA), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA)], occurrence of toxic and side effects were compared between two groups, and the long-term survival was observed. **Results:** After treatment, there were no significant difference in disease control rate, treatment efficiency and serum tumor markers between two groups ($P > 0.05$); incidence of leukocyte inhibition, platelet inhibition, oral ulcer, nausea and vomiting in Sequential group were lower than those in Combined group ($P < 0.05$). 2 years follow-up showed that the progression-free survival time and average survival time of sequential group were longer than those of combined group, survival condition was better than that of combined group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Epirubicin sequential docetaxel chemotherapy is as effective as combination therapy in the treatment of triple-negative breast cancer, but its toxicity and side effects are relatively small, which has a positive effect on prolonging long-term survival time and improving survival rate.

Keywords: Triple-negative breast cancer; epirubicin; docetaxel; tumor markers; toxic and side effect

一、引言

乳腺癌是女性最高发的恶性肿瘤性疾病, 其中三阴乳腺癌是指癌组织免疫组织化学检查结果雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和原癌基因Her-2均阴性的乳腺癌类型^[1-2]。三阴乳腺癌发病率约占所有乳腺癌的10%-20.8%, 但其

* 通讯作者: 郑进, 1969年8月, 男, 汉, 河北唐山人, 副主任医师, 硕士。研究方向: 乳腺专业。

恶性程度远高于其他类型乳腺癌,病情进展快、复发率,晚期患者的生存率更是不理想^[3],所以提高不能手术的晚期三阴乳腺癌的治疗效果是目前临床研究的重点。表阿霉素配伍多西紫杉醇已在不同病理类型乳腺癌治疗中获得成功应用,但由于化疗药物本身存在一定毒性、严重毒副反应可限制其疗效发挥甚至造成负面作用,具体药物应用方法仍有待商榷。文中对比表阿霉素序贯多西紫杉醇、表阿霉素联合多西紫杉醇两种化疗方式在晚期三阴乳腺癌患者中的应用价值,为日后应用这两种化疗药物的患者寻求更为高效安全的用药方式。

二、资料与方法

(一) 临床资料

纳入2013年6月-2016年10月间在本院接受治疗的晚期三阴乳腺癌患者108例作为研究对象。回顾性分析其化疗方案并分为:接受表阿霉素联合多西紫杉醇化疗的联合组55例、接受表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗的序贯组53例。联合组患者年龄37-72周岁,平均(66.82±9.15)周岁,肿瘤最大直径1-7cm,平均(4.72±0.65)cm;序贯组患者年龄35-71周岁,平均(66.20±9.07)周岁,肿瘤最大直径1-8cm,平均(4.65±0.71)cm。两组患者的上述年龄、肿瘤最大直径分布差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。医院伦理委员会通过此次研究的伦理审查。

(二) 入组及排除

1. 标准入组标准

(1) 穿刺病理确诊三阴乳腺癌;(2) 病理类型的浸润性导管癌;(3) 无包括避孕药在内的长期服药史;(4) 预计生存时间 ≥ 3 月;(5) 配合化疗且本人签署知情同意书。

2. 排除标准:

(1) 合并其他原发性肿瘤性疾病;(2) 恶液质、无法耐受化疗损伤;(3) 化疗药物严重过敏反应。

(三) 化疗方案

联合组患者接受表阿霉素联合多西紫杉醇化疗,具体如下:表阿霉素静脉滴注,75mg/m²,d1-d2;多西紫杉醇静脉滴注,75mg/m²,d3。以21天为1疗程,共治疗6个疗程。

序贯组患者接受表阿霉素序贯多西紫杉醇化疗,具体如下:表阿霉素75mg/m²,静脉滴注,d1-d2,以21天为1疗程,治疗前3个疗程;多西紫杉醇5mg/m²,静脉滴注,d1,以21天为1疗程,治疗后3个疗程,共计6疗程。

(四) 近期疗效及肿瘤标志物

含量参照实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST^[4]评估两组患者的治疗效果,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)四个等级,疾病控制率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$,治疗有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗前后均获取两组患者的空腹外周静脉血标本并留取上层血清,测定其中肿瘤标志物的含量,包括组织多肽特异性抗原(TPA)、糖类抗原15-3(CA15-3)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA),检测所用试剂盒为酶联免疫试剂盒。

(五) 药物毒副反应

记录治疗期间药物毒副反应发生情况,主要包括血液系统不良反应(白细胞抑制、血小板抑制),肝肾功能损伤及胃肠道不良反应(口腔溃疡、恶心呕吐、腹泻便秘)。

(六) 远期生存情况

治疗完成出院后进行为期2年的随访,以治疗后2个自然年或者2年内患者死亡时间点作为随访终点,记录1年生存率、2年生存率、无进展生存时间、平均生存时间(随访2年存活者生存时间记为2年,死亡者计算出院至死亡的时间差)。

(七) 统计学方法

疗效等级比较采用U检验;疾病控制率、治疗有效率、毒副反应发生率比较采用卡方检验;肿瘤标志物含量、生存时间比较采用t检验;生存曲线比较采用Wilcoxon检验。检验水平 $\alpha = 0.05$ 。

三、结果

近期疗效两组患者的疾病控制率、治疗有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组近期疗效对比n(%)

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | 治疗有效率 | 疾病控制率 |
|-----|----|-------------|----|----|----|------------------|------------------|
| 联合组 | 55 | 6 | 17 | 24 | 8 | 23(41.82) | 47(85.45) |
| 序贯组 | 53 | 7 | 17 | 20 | 9 | 24(45.28) | 44(83.02) |
| 统计值 | | $U = 0.463$ | | | | $\chi^2 = 0.132$ | $\chi^2 = 0.121$ |
| P | | 0.927 | | | | 0.717 | 0.728 |

注：CR：完全缓解；PR部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展。

肿瘤标志物两组治疗前血清中TPA、CA15-3、CA125、CEA含量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后血清中TPA、CA15-3、CA125、CEA的含量均低于治疗前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，但两组间治疗后上述肿瘤标志物含量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组肿瘤标志物含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TPA (U/L) | | CA15-3 (U/mL) | | CA125 (U/mL) | | CEA (ng/mL) | |
|----------|----|----------------|----------------|---------------|--------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 联合组 | 55 | 239.46 ± 34.17 | 110.39 ± 14.28 | 94.37 ± 10.62 | 60.21 ± 7.95 | 145.38 ± 19.77 | 93.20 ± 11.63 | 34.66 ± 4.51 | 13.28 ± 1.02 |
| 序贯组 | 53 | 241.02 ± 32.43 | 111.10 ± 15.57 | 95.11 ± 11.03 | 61.03 ± 7.54 | 147.02 ± 18.32 | 91.77 ± 10.43 | 35.02 ± 5.40 | 12.95 ± 1.51 |
| <i>t</i> | | 0.243 | 0.247 | 0.355 | 0.550 | 0.447 | 0.672 | 0.377 | 1.335 |
| <i>P</i> | | 0.404 | 0.403 | 0.362 | 0.292 | 0.328 | 0.252 | 0.354 | 0.092 |

注：TPA：组织多肽特异性抗原；CA15-3：糖类抗原15-3；CA125：糖类抗原125；CEA：癌胚抗原。

药物毒副反应序贯组患者白细胞抑制、血小板抑制、口腔溃疡、恶心呕吐的发生率低于联合组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。序贯组患者肝肾功能损伤、腹泻便秘的发生率低于联合组，但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组药物毒副反应发生率对比 (%)

| 组别 | 例数 | 血液系统 | | 肝肾功能损伤 | 消化系统 | | |
|----------|----|-----------|------------|----------|------------|------------|-----------|
| | | 白细胞抑制 | 血小板抑制 | | 口腔溃疡 | 恶心呕吐 | 腹泻便秘 |
| 联合组 | 55 | 9 (16.36) | 10 (18.18) | 5 (9.09) | 14 (25.45) | 26 (47.27) | 8 (14.55) |
| 序贯组 | 53 | 2 (3.77) | 3 (5.66) | 0 | 5 (9.43) | 14 (26.42) | 3 (5.66) |
| χ^2 | | 4.677 | 3.997 | 2.670 | 4.778 | 5.035 | 2.329 |
| <i>P</i> | | 0.031 | 0.046 | 0.102 | 0.029 | 0.025 | 0.127 |

远期生存情况序贯组患者的无进展生存时间、平均生存时间长于联合组患者，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；随访2年的生存情况优于联合组患者，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 两组远期生存情况对比 (月, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 无进展生存时间 | 平均生存时间 |
|----------|----|-------------|--------------|
| 联合组 | 55 | 6.54 ± 0.77 | 9.64 ± 1.22 |
| 序贯组 | 53 | 8.35 ± 0.91 | 13.35 ± 1.80 |
| <i>t</i> | | 11.173 | 12.579 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 |

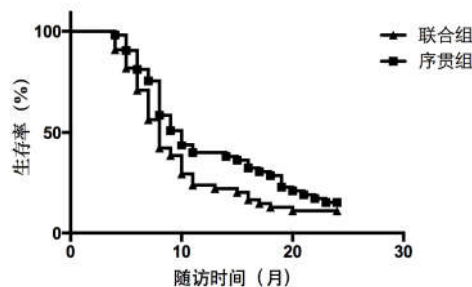


图1 两组的生存率对比 (%)

四、讨论

表阿霉素、多西紫杉醇均可用于乳腺癌患者的化疗，两者配伍使用可增强对肿瘤细胞的杀伤作用，但随之而来是巨大的药物毒副反应，部分患者因无法耐受而中断治疗、影响预期疗效的获得^[5-6]。此次研究探索表阿霉素、多西紫杉醇的配伍方式，发现联合组、序贯组患者的疾病控制率、治疗有效率相似，在统计值上不存在明显差异，宏观说明两种用药方式的近期疗效相近。

乳腺癌相关血清肿瘤标志物含量的检测是定量判断疾病严重程度、评估临床治疗效果的最常用手段。TPA是肿瘤细胞分泌的一种多肽抗原,其在卵巢癌患者血清中呈普遍升高趋势,与女性生殖系统恶性肿瘤的发生发展密切相关^[7-8];CA15-3与乳腺癌关系密切,较多研究^[9-10]证实其含量与乳腺癌恶性程度呈正相关;CA125、CEA属于广谱肿瘤标志物,诊断乳腺癌的敏感度不高,但与其他标志物联合检测有助于提高准确性^[11-12]。文中两组患者治疗后上述肿瘤标志物的含量均较治疗前大幅降低,说明化疗的有效性,但两组间术后各个标志物含量的差异不显著,再次说明联合或者序贯治疗在控制晚期三阴乳腺癌方面的近期疗效相似。

化疗药物的毒副作用可攻击人体免疫系统并影响抗肿瘤免疫能力,对远期治疗结局有一定影响。表阿霉素是蒽环类药物,通过影响DNA复制及解旋发挥抗肿瘤作用^[13];多西紫杉醇通过特异地结合到小管 β 位抑制细胞有丝分裂而发挥抗肿瘤作用,两者联合用药的抗肿瘤效果强劲但是毒副作用也累加^[14-15]。文中序贯组患者的白细胞抑制、血小板抑制、口腔溃疡、恶心呕吐等毒副作用发生率较联合组低,说明表阿霉素、多西紫杉醇序贯治疗对患者的毒副作用更轻,再结合上文所述两者疗效相似,说明序贯治疗在降低毒副作用程度的同时不会影响近期疗效的实现。

文中最后对入院治疗的晚期三阴乳腺癌患者均进行为期2年的随访,发现序贯组的无进展生存时间、平均生存时间较长且随访2年的生存情况优于联合组患者,提示表阿霉素序贯多西紫杉醇治疗晚期三阴乳腺癌的远期疗效更为理想,推测与表阿霉素序贯多西紫杉醇对晚期三阴乳腺癌患者的抗肿瘤免疫系统抑制作用较轻,后期患者自身免疫系统阻碍肿瘤进展的能力较强相关。两组患者的2年生存率无明显差异,一方面可能与入组患者例数相对较少、数据存在偏倚相关,另一方面也是由于三阴乳腺癌本身恶性程度较高、远期生存结局主要由病情决定。

综上所述,可知:表阿霉素序贯多西紫杉醇、表阿霉素联合多西紫杉醇这两种化疗用药方式对晚期三阴乳腺癌患者的近期疗效相似,但序贯化疗所致毒副作用较轻,对患者远期生存时间的延长具有积极意义。

参考文献:

- [1]Hou X, Niu Z, Liu L, et al. miR-1207-5p regulates the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to Taxol treatment via the suppression of LZTS1 expression[J]. *OncolLett*, 2019,17(1):990-998.
- [2]Kalapanida D, Zagouri F, Gazouli M, et al. Evaluation of pre-mir-34a rs72631823 single nucleotide polymorphism in triple negative breast cancer:A case-control study[J]. *Oncotarget*, 2018,9(97):36906-36913.
- [3]Brisard D, Eckerdt F, Marsh LA, et al. Antineoplastic effects of selective CDK9 inhibition with atuvaciclib on cancer stem-like cells in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2018,9(99):37305-37318.
- [4]鲍云华,李俊杰.介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)[J].*中国肺癌杂志*, 2005,8(1):77-78.
- [5]李雪,付武昌.表阿霉素及顺铂联合治疗子宫肉瘤的疗效及毒副反应分析[J].*现代诊断与治疗*, 2015,8(6):1259-1260.
- [6]朱兵.多西紫杉醇联合洛铂治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].*北方药学*, 2018,15(11):163-164.
- [7]Fiala O, Finek J, Buchler T, et al. The Association of Serum Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9, Thymidine Kinase, and Tissue Polypeptide Specific Antigen with Outcomes of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab: a Retrospective Study[J]. *Target Oncol*, 2015,10(4):549-555.
- [8]Treska V, Topolcan O, Zoubkova V, et al. Perioperative Tumour Marker Levels as Prognostic Factors for Surgical Treatment of Breast Cancer Liver Metastases[J]. *Anticancer Res*, 2018,38(6):3647-3652.
- [9]Choi JW, Moon BI, Lee JW, et al. Use of CA15 3 for screening breast cancer: An antibody lectin sandwich assay for detecting glycosylation of CA15 3 in sera[J]. *Oncol Rep*, 2018,40(1):145-154.
- [10]Tang S, Wei L, Sun Y, et al. CA153 in Breast Secretions as a Potential Molecular Marker for Diagnosing Breast Cancer: A Meta Analysis[J]. *PLoS One*, 2016,11(9):e0163030.
- [11]Nazmeen A, Maiti S, Mandal K, et al. Better Predictive Value of Cancer Antigen125 (CA125) as Biomarker in Ovary and Breast Tumors and its Correlation with the Histopathological Type/Grade of the Disease[J]. *Med Chem*, 2017,13(8):796-804.
- [12]Babic A, Cramer DW, Kelemen LE, et al. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium[J]. *Cancer Causes Control*, 2017,28(5):59-468.
- [13]Yang H, Zhou L, Wang S, et al. Retrospective analysis of concurrent docetaxel and epirubicin neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy: Which leads to better outcomes for different subtype breast cancer patients?[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(40):e12690.
- [14]Coté D, Eustace A, Toomey S, et al. Germline single nucleotide polymorphisms in ERBB3 and BARD1 genes result

in a worse relapse free survival response for HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant based docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH)[J]. PLoS One, 2018,13(8):e0200996.

[15]Penault-Llorca F, Filleron T, Asselain B, et al. The 21-gene Recurrence Score® assay predicts distant recurrence in lymph node-positive, hormone receptor-positive, breast cancer patients treated with adjuvant sequential epirubicin- and docetaxel-based or epirubicin-based chemotherapy (PACS-01 trial)[J]. BMC Cancer, 2018,18(1):526.