

·临床研究·

术前新辅助化疗对乳腺癌病人肝功能影响的临床分析

吴志广 李鹏

[摘要] **目的** 探讨两种术前新辅助化疗方案应用在乳腺癌患者中对肝脏功能影响效果及临床价值。**方法** 选择180例乳腺癌患者,采用随机数字法分为观察组和对照组,每组各90例,对照组给予表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案,观察组给予多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案,比较两组患者临床治疗效果和对肝脏功能影响。**结果** 观察组治疗总有效率为77.78%,高于对照组(52.22%),差异有统计学意义($\chi^2=12.92, P<0.05$)。观察组白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、脱发等并发症发生情况与对照组比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.19、0.06、0.13、0.52, P 均 >0.05)。观察组治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、草氨酸转氨酶(AST)、血清 γ -谷氨酸转氨酶(GGT)与对照组治疗后比较,差异亦无统计学意义(t 分别=0.44、0.53、0.21, P 均 >0.05)。**结论** 多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案应用在乳腺癌患者中能够提升临床治疗效果,不增加患者不良反应,对肝脏功能无明显影响。

[关键词] 新辅助化疗; 乳腺癌; 肝功能

Influence of neoadjuvant chemotherapy on liver function in patients with breast cancer WU Zhiguang, LI Peng.
Department of Surgery, the People's Hospital of Sanmen County, Sanmen 317100, China

[Abstract] **Objective** To explore the influence of neoadjuvant chemotherapy on liver function and clinical value in breast cancer patients. **Methods** A total of 180 cases with breast cancer were randomly divided into observation group and control group with 90 cases in each. The control group was given epirubicin combined with cyclophosphamide chemotherapy, the observation group was given taxotere, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy. The clinical treatment effect and impact on liver function between two groups were compared. **Results** The total effective rate of observation group was 77.78%, was significantly higher than the control group ($\chi^2 = 12.92, P < 0.05$). The complications of leukopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting, hair loss between two groups was not statistically different ($\chi^2 = 0.19, 0.06, 0.13, 0.52, P > 0.05$). The alanine aminotransferase (ALT), grass acid transaminase (AST) and serum glutamic acid gamma transaminase (GGT) between observation group and control group was not statistically different ($t = 0.44, 0.53, 0.21, P > 0.05$). **Conclusion** The chemotherapy regimens application of taxotere, epirubicin and cyclophosphamide can improve the clinical therapeutic effect in patients with breast cancer. It had no increase adverse reactions and no significant effect on the liver function.

[Key words] neoadjuvant chemotherapy; breast cancer; liver function

乳腺癌发病率在世界范围内位居女性恶性肿瘤发病首位,每年以2%速度递增。目前临床针对乳腺癌主要采取手术切除治疗、术后辅助化疗、放疗以及内分泌治疗等综合治疗方案^[1,2]。近年来随着现代医学在临床的快速发展,新辅助化疗在乳腺癌的

治疗过程中得到了肯定。新辅助化疗是指在恶性肿瘤局部实施手术或者放疗前开展的全身性化疗,在局部治疗前以全身化疗作为第一步治疗,局部治疗后继之完成全程的化疗,有效的新辅助化疗让绝大多数乳腺原发肿瘤缩小或者消失,可以对乳腺癌手术治疗方式产生积极地影响,但是化疗药物存在毒性,特别是对患者肝脏功能容易产生影响,术前开

展化疗会增加手术风险和术后并发症,对手术产生不利的影响^[3,4]。本次研究采用新辅助化疗方案应用在乳腺癌患者中,观察其对肝脏功能影响及临床治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年1月至2015年12月三门县人民医院收治的180例乳腺癌患者,均为女性,其中年龄31~61岁,平均年龄(46.12±4.43)岁;肿块平均大小(4.93±0.77)cm。纳入标准:①患者均经病理明确诊断为浸润性乳腺癌,符合新辅助化疗条件,且均为初治患者;②治疗前取得患者的知情同意。排除:①合并严重肝肾功能障碍患者;②合并有精神疾病患者;③对本研究具有严重的不良反应的患者;④术前超声提示排除胸壁和胸肌侵犯患者。采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和观察组,各90例。观察组年龄31~58岁,平均年龄(45.92±4.18)岁;肿块大小2.0~8.4 cm,平均大小(4.87±0.75)cm;对照组年龄32~61岁,平均年龄(45.86±4.23)岁;肿块大小2.1~8.8 cm,平均大小(4.92±0.78)cm。两组患者的年龄、肿块大小比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均在化疗前给予昂丹司琼静脉滴注预防恶心呕吐。对照组给予表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案:表阿霉素针100 mg/m²静脉注射,化疗每周期第一天应用;环磷酰胺针500 mg/m²静脉注射,化疗每周期第一天应用;每三周为一个治疗周期。同时给予集落刺激因子进行支持。观察

组给予多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案:多西他赛针75 mg/m²静脉注射,化疗每周期第一天应用;表阿霉素针100 mg/m²静脉注射,化疗每周期第一天应用;环磷酰胺针500 mg/m²静脉注射,化疗每周期第一天应用;每三周为一个治疗周期。观察组患者在应用多西他赛前口服地塞米松片,同时给予集落刺激因子进行支持。两组患者均在化疗4个周期后开展手术治疗。

1.3 观察指标及评价标准 ①患者术后1月评价临床治疗效果。完全缓解:肿块完全消失,并发症消失,检查未出现新病灶;部分缓解:肿瘤最大径和最大垂直直径乘积缩小在50%以上;稳定:肿块之间两个互相垂直最大径的乘积缩小不到50%,或者每个径缩小不到30%,病变增大但是不超出原来25%;恶化:两径的乘积增大超过25%以上,伴有并发症恶化或者出现了新的病变^[5]。②记录两组白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、脱发等并发症发生情况。③患者治疗前后丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、草氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血清γ-谷氨酸转氨酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)浓度变化情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0进行统计分析。计量数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数数据以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。当 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果比较见表1

表1 两组患者临床治疗效果比较/例(%)

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	恶化	总有效
观察组	90	29(32.22)	41(45.56)	15(16.67)	5(5.56)	70(77.78)*
对照组	90	13(14.44)	34(37.78)	29(32.22)	14(15.56)	47(52.22)

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,观察组总有效率高高于对照组($\chi^2=12.92, P<0.05$)。

2.2 两组并发症发生情况比较见表2

由表2可见,两组并发症发生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.19, 0.06, 0.13, 0.52, P>0.05$)。

2.3 两组患者肝脏功能指标比较见表3

表2 两组并发症发生情况比较/例(%)

组别	<i>n</i>	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	脱发
观察组	90	11(12.22)	9(10.00)	18(20.00)	5(5.56)
对照组	90	13(14.44)	10(11.11)	20(22.22)	3(3.33)

表3 两组患者肝脏功能指标比较/U/L

组别	<i>n</i>	ALT		AST		GGT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	17.65±1.76	23.19±1.81	20.48±2.47	24.85±2.36	24.98±2.64	28.06±2.54
对照组	90	17.49±1.82	23.07±1.85	20.39±2.51	24.66±2.45	25.04±2.57	28.14±2.61

由表3可见,两组治疗后ALT、AST、GGT各项指标同治疗前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.37、0.58、0.71、0.66、0.27、0.43, P 均 >0.05)。观察组治疗后ALT、AST、GGT与对照组比较,差异亦无统计学意义(t 分别=0.44、0.53、0.21, P 均 >0.05)。

3 讨论

近年来随着现代人群生活方式的转变和外部环境的不恶化,乳腺癌发病率呈现逐年升高的趋势,严重影响了女性身心健康和生活质量。乳腺癌真正威胁女性生命安全的是乳腺癌发生转移,早期肿瘤就会经过血行传播,因此临床治疗主张兼顾全身和局部。随着现代医学的快速发展,新辅助化疗广泛应用于临床恶性肿瘤治疗过程中,有研究认为,原发肿瘤切除后体内已经存在微量的肿瘤细胞生长加速,同时随着肿瘤细胞数量增多耐药细胞数量相应增加,早期采取无交叉耐药化疗会让肿瘤细胞在尚未获得自然突变和产生耐药前对更多的肿瘤细胞产生治疗作用^[6,7]。新辅助化疗作用的机制不同于常规的术后辅助化疗,一方面术前化疗能够抑制肿瘤细胞增殖,让微小的转移病灶得到尽早治疗,防止了耐药细胞株产生。有研究认为原发肿瘤切除后体内存在微量的肿瘤细胞生长,术后辅助化疗的延迟也会造成肿瘤微小转移灶扩散^[8,9]。另一方面新辅助化疗能够减少术中肿瘤播散机会,让患者可以获得治愈的机会。手术可能会增加肿瘤细胞血行播散的风险,化疗则有助于降低血液为转移的几率,因此全身性治疗作为乳腺癌治疗第一步较术后化疗更为合理^[10]。

目前对于乳腺癌新辅助治疗方法没有统一的标准,因此如何选择新辅助化疗方案一直是临床研究的热点话题,传统的新辅助化疗方法采用蒽环类药物,蒽环类药物通过抑制DNA聚合酶及拓扑异构酶活性进一步阻止了核酸合成或者嵌入到DNA双螺旋链,让细胞终止在G2期无法进入到M期,继而造成肿瘤细胞死亡,但是蒽环类药物具有心脏毒性,且容易造成患者发生耐药,治疗后肿瘤容易出现复发和转移,因此临床单独使用蒽环类药物效果一般^[11,12]。本次研究采用的紫杉醇联合蒽环类药物,紫杉类药物属于新型的抗微管药物,可以促进微管蛋白的聚合,抑制了微管蛋白解聚,保持了微管蛋白的稳定,抑制了肿瘤细胞有丝分裂,发挥了抗肿瘤的效果^[13]。由于化疗本身具有毒副作用,特别是对患者是否造成肝脏结构与形态变化,是否会

增加术后并发症发生或者增加患者死亡几率,目前没有明确的结论,一旦新辅助化疗方法对患者肝脏产生影响,对于可切除患者可能会增加手术的风险,或者病灶缩小后再切除时则需要扩大切除,因此对于接受新辅助化疗后,病灶缩小的患者应尽早开展手术治疗,避免增加存在脏器功能衰退的风险^[14]。巴黎国际共识会议将肝损害定义为ALT或者结合胆红素浓度升高至正常值上限2倍以上或者AST、ALP以及总胆红素浓度提升且其中1项指标高于正常值上限2倍,由化疗药物引发的肝损伤较为常见,主要是药物本身或者代谢产物引发的肝脏细胞毒性损伤或者过敏造成的^[15]。本次研究发现,通过新辅助化疗采用多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案治疗后,患者总有效率明显提升($P<0.05$),说明采取新辅助化疗方案可以提升临床治疗效果。两组主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应和脱发,但无明显差异($P>0.05$),患者经过对症处理后均可以顺利完成化疗,说明该方案应用安全。在对患者肝脏功能研究发现,两组治疗后ALT、AST、GGT各项指标同治疗前比较无差异(P 均 >0.05),观察组治疗后ALT、AST、GGT与对照组比较,亦无明显差异(P 均 >0.05)。说明虽然新辅助化疗方案治疗后患者肝脏指标有所提升,但是均在可以接受范围内,未对患者肝脏功能造成严重影响,不会影响手术的进行,因此采用多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案疗效安全可靠。

综上所述,多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺新辅助化疗方案应用在乳腺癌患者中能够提升临床治疗效果,不增加患者不良反应,对肝脏功能无明显影响。

参考文献

- 1 Romero A, Garcia-Saenz JA, Fuentes-Ferrer M, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients[J]. *Annals of oncology*, 2013, 24(3): 655-661.
- 2 刘海, 张喜平. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 2(20): 1011-1016.
- 3 Yin Y, Zhang P, Xu B, et al. Unfavorable pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy epirubicin plus taxanes for locally advanced triple-negative breast cancer[J]. *J Huazhong U Sci Med*, 2013, 33(1): 262-265.
- 4 Kawajiri H, Takashima T, Aomatsu N, et al. Prognostic significance of pathological complete response following

- neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer [J]. *Oncology Letters*, 2014, 7(3):663-668.
- 5 张旭冉,张丽娜,顾林.乳腺导管内乳头状瘤癌变151例患者临床分析[J].*肿瘤*, 2013, 12(33):1069-1073.
 - 6 Alfredo D, Vito A. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34):3883-3891.
 - 7 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1):2206-2223.
 - 8 de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase III trial and their association with pathological complete response [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1137-1146.
 - 9 Sibylle L, Gunter V. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. *Onkologie*, 2014, 37(1):563-568.
 - 10 Kogawa T, Fouad TM, Wei C. Association of body mass index changes during neoadjuvant chemotherapy with pathologic complete response and clinical outcomes in patients with locally advanced breast cancer [J]. *J Cancer*, 2015, 6(4):310-318.
 - 11 计勇,胡刚,甄作均,等.新辅助化疗对结直肠癌肝转移患者肝功能及组织学的影响[J].*中华消化外科杂志*, 2014, 12(11):879-880.
 - 12 李冬云,黄昌杰,湛永滋,等.乳腺癌两种新辅助化疗方案的临床观察(附64例报告) [J].*广西医学*, 2012, 34(9):1215-1216.
 - 13 黄利军,易平勇,刘晰宇,等.TAC与AC方案在乳腺癌新辅助化疗中的近期疗效观察[J].*肿瘤药学*, 2012, 2(2):123-125.
 - 14 丁友宏. 多西紫杉醇联合表阿霉素治疗局部晚期乳腺癌的疗效观察[J].*现代肿瘤医学*, 2011, 19(8):1554-1556.
 - 15 范扬帆,吴智勇,黄建豪,等.多西他赛联合表柔比星新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌疗效观察[J].*广东医学*, 2011, 32(8):1059-1061.
- (收稿日期 2016-08-02)
(本文编辑 蔡华波)

(上接第41页)

综上所述,本次研究结果提示双侧乳腺癌患者两癌发生的时间间隔越长,在手术治疗后给予内分泌治疗能够有效地改善患者的预后,延长患者的生存期,提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 章宏欣,徐赢,张洁慧,等.影响乳腺癌患者外科治疗后乳腺癌手术相关疼痛的因素研究[J].*全科医学临床与教育*, 2016, 14(1):28-30.
 - 2 苏东玮,盛媛,施俊义,等.2001-2010年我院采用内分泌疗法治疗老年乳腺癌的临床效果分析[J].*现代生物医学进展*, 2014, 14(25):4856-4861.
 - 3 徐冰河.乳腺癌[M].北京:北京大学医学出版社, 2005.258.
 - 4 万崇华,张冬梅,汤学良,等.乳腺癌患者生命质量测定量表FACT-B中文版介绍[J].*中国肿瘤*, 2002, 11(6):318-320.
 - 5 徐晓玥,杨为戈,朱玮,等.25例原发性双侧乳腺癌(BP-BC)临床分析[J].*复旦学报(医学版)*, 2014, 41(5):651-657.
 - 6 汪洁,唐锋,包芸,等.临床和病理因素对双侧乳腺癌预后的影响[J].*中国临床药理学杂志*, 2016, 32(4):321-323.
 - 7 霍金龙,杨伟明,明亚芳.同时性双侧乳腺癌与异时性双侧乳腺癌预后差异的Meta分析[J].*中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1565-1570.
 - 8 李涌涛,甫拉提·吾瓦力汉,欧江华,等.原发性双侧乳腺癌预后因素分析[J].*新疆医科大学学报*, 2010, 33(6):656-659.
 - 9 Diaz R, Munarriz B, Santavallalla A, et al. Synchronous and metachronous breast cancer: a long-term single-institution experience [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):16-24.
 - 10 Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(1):131-140.
 - 11 张君丞,郑新宇.同时性原发性双侧乳腺癌32例诊治分析[J].*中国实用外科杂志*, 2014, 34(7):667-668.
 - 12 王昊天,段晶晶,侯辛未,等.间隔时间与内分泌治疗对双侧原发乳腺癌生物学指标及预后的影响[J].*中华医学杂志*, 2016, 96(4):281-284.
- (收稿日期 2016-09-19)
(本文编辑 蔡华波)