

康莱特对局部晚期乳腺癌新辅助化疗耐受性的影响

谢小红,顾锡冬,赵 虹
浙江省中医院(浙江 杭州,310006)

摘 要: [目的] 探讨康莱特对局部晚期乳腺癌新辅助化疗耐受性的影响。[方法] 60 例局部晚期乳腺癌患者分为康莱特组和对照组, 两组均行 CEF 方案化疗, 康莱特组同时给予康莱特 200ml/d。观察两组骨髓抑制, CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 及 Kamofsky 评分变化。[结果] 康莱特组和对照组 ≥ 3 级骨髓抑制发生率分别为 13.3%(4/30)、50.0%(15/30), 差异有显著性 ($P<0.05$)。康莱特组 CD3⁺、CD4⁺、CD4/CD8 均显著性高于对照组 ($P=0.032$, $P=0.038$, $P=0.040$)。康莱特组生活质量为稳定、减退的患者分别为 22、5 例, 对照组分别为 18、10 例, 两组稳定、减退率均有显著性差异 ($P=0.044$, $P=0.030$)。[结论] 康莱特联合新辅助化疗可以减轻局部晚期乳腺癌患者骨髓抑制, 提高免疫功能和化疗耐受性。

关键词: 康莱特; 局部晚期乳腺癌; 新辅助化疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)04-0349-03

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.04.A017

The Effect to KLT on Neoadjuvant Chemotherapy Tolerance in Patients with Locally Advanced Breast Cancer

XIE Xiao-hong, GU Xi-dong, ZHAO Hong

Zhejiang Provincial Hospital of TCM (Hangzhou 310006, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect to KLT on neoadjuvant chemotherapy tolerance in patients with locally advanced breast cancer. [Method] Sixty patients with locally advanced breast cancer (LABC) were divided into KLT group and control group. All patients received neoadjuvant chemotherapy based on CEF regimen, and patients in KLT group given KLT 200ml/d. The myelosuppression, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4/CD8 and Kamofsky were observed. [Result] The degree ≥ 3 myelosuppression in KLT group and control group was 13.3% (4/30), 50.0% (15/30) respectively, with significant differences ($P<0.05$). The CD3⁺, CD4⁺ and CD4/CD8 in KLT group were higher than those in control group ($P=0.032$, $P=0.038$, $P=0.040$). There were significant differences in quality of life of stability and decreased between KLT group and control group (22 cases vs 18 cases, $P=0.044$; 5 cases vs 10 cases, $P=0.030$). [Conclusion] KLT combined with neoadjuvant chemotherapy in patients with LABC can reduce myelosuppression, improve immunity and chemotherapy tolerance.

Key words: KLT; locally advanced breast cancer; neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是妇女最主要的恶性肿瘤之一, 治疗通常采用以手术治疗为主的综合治疗。随着健康体检的普及和乳腺检查技术水平的提高, 早期乳腺癌在临床上所占比例不断增大, 但是局部晚期乳腺癌 (locally advanced breast cancer, LABC) 仍占有一定比例。新辅助化疗已成为治疗局部晚期乳腺癌的标准治疗。

康莱特是从中药薏苡仁中提取的一种抗肿瘤制

剂, 对多种肿瘤细胞具有显著的抑制和杀伤作用^[1]。此前的研究多侧重于康莱特在提高化疗敏感性^[2]和诱导肿瘤细胞凋亡的机理^[3]等方面。中医认为, 薏苡仁具有补中益气、消肿散结之功, 补中而新血自生, 散结而癌肿得消, 因此康莱特具有促进血细胞再生, 抑制肿瘤的效果; 其与化疗药物并用, 祛邪扶正, 可以提高化疗耐受性。我们在针对 LABC 的新辅助标准化疗的基础上结合康莱特治疗^[4], 结果显示可以提高 LABC 患者的化疗耐受性。

收稿日期: 2013-10-04; 修回日期: 2014-01-24
基金项目: 浙江省中医药管理一般项目 (2008CB008)
E-mail: xhx666857@163.com

1 资料与方法

1.1 诊断及纳入/排除标准

共纳入我科 2012 年 1 月至 2013 年 7 月的 60 例 LABC 患者,均为女性,按照入院顺序编号后随机分别进入研究小组,即康莱特组和对照组。

1.1.1 诊断标准^[5]

LABC 主要是指原发病灶直径大于 5cm (T_3) 或有皮肤和胸壁粘连固定(T_4)和(或)区域的腋淋巴结互相融合(N_2) 或同侧锁骨上淋巴结转移(N_3)的乳腺癌。临床分期主要为ⅢA 期和ⅢB 期的乳腺癌。ⅡB 期(T_3N_0) 乳腺癌和炎性乳腺癌也归为 LABC。

1.1.2 纳入标准

符合诊断标准的女性患者;患者术前均接受麦默通微创活检手术,以保证足够的组织量获得病理诊断及分子分型。

1.1.3 排除标准

男性患者;病理诊断非浸润性癌;不能够理解并接受新辅助化疗的患者。

1.2 一般资料

两组各 30 例患者,康莱特组平均年龄 48.2 ± 2.4 岁,ⅢA、ⅢB、ⅡB 期各 12、14、4 例;对照组平均年龄 47.8 ± 3.1 岁,ⅢA、ⅢB、ⅡB 期各 13、14、2 例;两组年龄、分期无显著性差异($P < 0.05$)。

1.3 治疗方法

所有患者术前进行 3 次新辅助化疗,化疗方案为 CEF((环磷酰胺 $500\text{mg}/\text{m}^2$ d_1 +表柔比星 $100\text{mg}/\text{m}^2$ d_1 +5-氟尿嘧啶 $500\text{mg}/\text{m}^2$ d_1),21d 为 1 个化疗周期;其中表柔比星最高剂量为每例 $140\text{mg}/\text{次}$)。康莱特组同时给予康莱特 200ml 静滴,每天 1 次,从化疗开始当天进行,持续使用至少 14d。其余化疗辅助用药两组均一致,化疗 3 次后所有患者均顺利接受手术治疗。

1.4 观察指标

观察化疗 3 次后血液毒性情况,以及 T 细胞亚群及 Kamofsky 评分。

1.5 疗效评价标准

①骨髓抑制由第 3 次化疗后第 14d(即术前)血常规结果判断。根据 WHO 分为 0~Ⅳ级:0 级:白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $\geq 110\text{g}/\text{L}$, 血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$; I 级:白细胞 $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $95 \sim$

$100\text{g}/\text{L}$, 血小板 $(75 \sim 99) \times 10^9/\text{L}$; II 级:白细胞 $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $80 \sim 94\text{g}/\text{L}$, 血小板 $(50 \sim 74) \times 10^9/\text{L}$; III 级:白细胞 $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $65 \sim 79\text{g}/\text{L}$, 血小板 $(25 \sim 49) \times 10^9/\text{L}$; IV 级:白细胞 $(0 \sim 1.0) \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $< 65\text{g}/\text{L}$, 血小板 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 。②应用流式细胞仪测定治疗前后淋巴细胞亚群 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4/\text{CD}8$ 的变化并进行分析。③生活质量评定按 Kamofsky 评分标准。改善:治疗后 Kamofsky 评分较治疗前增加 10 分以上;减退:治疗后 Kamofsky 评分较治疗前减少 10 分以上;稳定:增加或减少未超过 10 分。

1.6 统计学处理

应用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析,计量资料、两样本均数之间的比较分别采用 χ^2 和 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨髓抑制

所有患者均顺利完成 3 次新辅助化疗。两组均有出现 4 级骨髓抑制的患者,最终在集落刺激因子的帮助下完成所有化疗,未减少相应化疗剂量。

在所有观察病例中,1~4 级骨髓抑制发生率两组比较均有显著性差异($P < 0.05$)。其中需要使用集落刺激因子的 3 级及以上的骨髓抑制,康莱特组为 13.3%(4/30),对照组 50.0%(15/30),差异有显著性($P < 0.05$)。见 Table 1。

Table 1 The myelosuppression after neoadjuvant chemotherapy in two groups

Group	N	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
KLT group	30	4	12	10	2	2
Control group	30	3	5*	7**	10 [#]	5 ^{##}

Note: *, $P=0.036$, **, $P=0.045$, [#], $P=0.026$, ^{##}, $P=0.048$

2.2 细胞亚群

化疗后,康莱特组患者的 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 均显著高于对照组($P < 0.05$), $\text{CD}4/\text{CD}8$ 值明显高于对照组,两组 $\text{CD}8^+$ 无显著性差异($P=0.055$)。见 Table 2。

2.3 Kamofsky 评分

两组患者治疗前 Kamofsky 评分总分均在 80 分以上,3 次化疗后,部分患者由于化疗副作用导致评分下降,大部分患者保持稳定和改善。康莱特组和

对照组生活质量得到改善的患者分别有 3 例和 2 例;两组生活质量稳定和减退患者差异均有显著性 ($P<0.05$)。见 Table 3。

Table 2 The CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4/CD8 change after neoadjuvant chemotherapy in two groups

Group	N	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8
KLT group	30	64.8±10.1	50.3±9.3	32.9±8.2	1.52±0.02
Control group	30	49.1±7.2*	42.2±6.6**	31.2±6.4 [#]	1.35±0.02 ^{##}

Note: *: $P=0.032$, **: $P=0.038$, #: $P=0.055$, ##: $P=0.040$

Table 3 Kamofsky of Patients with LABC

Group	N	Increased	Stable	Decreased
KLT group	30	3	22	5
Control group	30	2*	18**	10 [#]

Note: *: $P=0.251$, **: $P=0.044$, #: $P=0.030$

3 讨论

2011 版 NCCN 指南认为对 LABC 的新辅助化疗可以使患者更大获益。目前普遍的观点认为新辅助化疗对 LABC 可尽早控制肿瘤原发病灶和远处微小转移灶,抑制肿瘤细胞的增殖,减少肿瘤细胞总数及耐药肿瘤细胞数目;可使起先不可手术患者达到可以手术标准,避免了手术植皮等步骤。研究表明,乳腺癌新辅助化疗若能够达 pCR,可延长无病生存期和总生存期^[6],为达到理想的 pCR,足够的化疗是基本前提之一。而如何让患者提高化疗耐受,顺利度过围化疗期也是我们关注的重点。

康莱特是从中药薏苡仁中提取有效抗癌成分而制成的中药注射剂。作为一种双相广谱的非细胞毒性抗癌药物,此前研究认为其作用机制是使癌细胞停滞于 G₂~M 期,通过上调 p53 基因和下调 bcl-2 基因来诱导细胞凋亡^[7]。有研究认为康莱特注射液可不同程度地改善患者食欲,提高 Karnofsky 评分,减轻化疗不良反应等。

本研究中,康莱特组各级别骨髓抑制发生率与对照组比较差异均具有显著性 ($P<0.05$),进一步证实了康莱特可以有效减轻化疗的不良反应;而康莱特的使用本身并没有增加化疗毒性。

患者免疫力下降是肿瘤恶化的基础。如何使化疗减少对免疫功能的损害是提高化疗耐受的重要因素。在机体的抗肿瘤免疫系统中,T 细胞介导的细胞免疫对肿瘤的消灭占有主导地位^[8]。CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺阳性细胞是机体免疫系统中重要的细胞亚群,CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺亚群比例下降,表明肿瘤患者的

免疫功能低下,处于免疫抑制状态,原因可能是肿瘤发生发展过程中产生或分泌免疫抑制因子,抑制了机体的免疫功能,从而使肿瘤逃避了机体的免疫监控^[9]。CD4/CD8 比值也是反映机体免疫状态的重要指标,其比值失衡可以导致免疫系统紊乱及一系列免疫病理改变^[10]。本研究中,康莱特组较对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4/CD8 值均明显高 ($P<0.05$),进一步表明康莱特可以维护化疗过程中机体的免疫功能,增强化疗耐受性。

从 Karnofsky 评分来看,两组在稳定和减退方面差异明显。原因可能在于乳腺癌患者虽然是局部晚期,但是并不会明显影响生活质量,只有开始治疗(新辅助化疗)之后,才会有一定程度的生活质量下降。而康莱特的优势在于能够使患者生活质量维持稳定,这也可能是其提高化疗耐受性的一个因素,减少了化疗对生活质量的影响。

参考文献:

- [1] Cui HJ. KLT with radiotherapy, chemotherapy, clinical research progress in treatment of malignant tumors [J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2012, 33(4): 46-48. [崔虎军. 康莱特注射液配合放、化疗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2012, 33(4): 46-48.]
- [2] Apirattanasorn S, Tongta S, Cui SW, et al. Chemical, molecular, and structural characterization of alkali extractable nonstarch polysaccharides from Job's tears [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(18): 8549-8557.
- [3] Che XL, Li J, He JD, et al. The affect of KLT combined with oxaliplatin on SW480 cell proliferation and apoptosis [J]. Tumor, 2011, 31(4): 321-325. [车晓玲, 李进, 何敬东, 等. 康莱特注射液联合奥沙利铂对 SW480 细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤, 2011, 31(4): 321-325.]
- [4] Lu LZ. Advances in medicine emulsion mechanism [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 24(8): 806-808. [卢立忠. 中药乳剂作用机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(8): 806-808.]
- [5] Zhao XH, Jiang HY. Advances in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2007, 10(4): 247-249. [赵羲和, 蒋贺宇. 局部晚期乳腺癌的新辅助化疗进展[J]. 实用药物与临床, 2012, 10(4): 247-249.]
- [6] Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma [J]. Br J Cancer, 2006, 94(3): 358-362.
- [7] Jiang XL, Zhang L, Xu ZY, et al. KLT emulsion influence on angiogenesis [J]. Tumor, 2000, 20 (4): 313-314. [姜晓玲, 张良, 徐卓玉, 等. 康莱特注射液乳剂对血管生成的影响[J]. 肿瘤, 2000, 20 (4): 313-314.]
- [8] Santina AD, Hermonat PL, Ravaggi A, et al. Effect of concurrent cisplatin administration during radiotherapy vs radiotherapy alone on the immune function of patients with cancer of the uterine cervix [J]. Int Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(4): 997-1006.
- [9] Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel [J]. Circulation, 1999, 100(15): 1667-1672.
- [10] Lanritsen G. The role of idiotype-specific CD4⁺ T cells in tumor resistance against major histocompatibility complex class II molecule negative plasmacytoma cells [J]. Cell Immunol, 1993, 148(1): 177-188.