

多西他赛、表柔比星联合环磷酰胺对不同分子分型乳腺癌患者临床疗效及肿瘤标志物表达的影响

王松^{1*}, 薛文华¹, 赵晓玉¹, 梁艳¹, 齐跃东¹, 康健¹, 高明^{2#} (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3212-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.12

摘要 目的:探讨多西他赛、表柔比星联合环磷酰胺为新辅助化疗(NAC)方案对不同分子分型乳腺癌患者临床疗效及肿瘤标志物表达的影响。方法:选取2014年1月—2016年1月我院局部晚期乳腺癌女性患者88例,依据分子分型分为Luminal A型(23例)、Luminal B型(21例)、基底细胞型(11例)、HER2过表达型(18例)和正常乳腺样型(15例)。所有患者均予多西他赛注射液+盐酸表柔比星注射液+注射用环磷酰胺连续治疗6个周期(每21 d为1个周期),比较各分子分型乳腺癌患者的总有效率和病理完全缓解(pCR)率,以及治疗前后血清中肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖蛋白(CA)125、CA153]的表达水平,记录不良反应的发生情况。结果:88例患者的总有效率为63.64%,其中基底细胞型乳腺癌患者的总有效率为72.73%,显著高于其他分子分型患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而其他各分子分型患者总有效率两两比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。88例患者的pCR率为27.27%,以基底细胞型乳腺癌患者的pCR率最高(45.45%);除HER2过表达型与正常乳腺样型患者pCR率无明显差异($P > 0.05$)外,其余各分子分型患者pCR率两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,各分子分型乳腺癌患者血清中CEA、CA125、CA153的表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,各分子分型患者CEA、CA125、CA153的表达水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但各分子分型患者上述标志物表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各分子

已有相关文献报道^[1,8],但尚未见其在非中医循证医学中的应用。主题模型是医工(理)结合的新型研究,但主题数目的设定、文档的低维表达、模型的扩展等内容仍在进一步的研究、探索过程中,以上问题也是本课题组后续研究的重点。本研究采用主题模型的方法对并发症、实验室指标和临床用药等大量临床数据进行数据挖掘,并通过并发症对主题进行描述,取得了研究预期的结果。结果表明,主题模型可以从临床数据中提取出有临床意义的用药规律,进一步从非中医循证医学的角度验证了主题模型能够为药物与临床研究提供一种新颖的统计方法和理论支持,为临床药理学基于知识与案例推理的决策支持方法提供了新的研究方向^[14-15]。但与国内已有的主题模型在中医领域的应用研究比较,纳入研究的病例数少、挖掘出来的典型主题个数较少是本研究的不足之处,有待后续研究进一步完善。

参考文献

- [1] 张小平. 主题模型及其在中医临床诊疗中的应用研究[D]. 北京:北京交通大学, 2011.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2013版[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [3] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [4] 念馨, 李红. 2型糖尿病外周血管病变研究进展[J]. 医学

综述, 2010, 16(15): 2341-2345.

- [5] 钟勇, 江时森. 调脂药物对糖尿病状态下糖代谢的影响及其机制的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(9): 990-992.
- [6] 张坤, 任巧华, 吴韬, 等. 西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2364-2366.
- [7] 杨立勇. 关注糖尿病微血管并发症研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(8): 449-451.
- [8] 冯妍. 基于证候要素的不稳定心绞痛中西医结合治疗方案优化研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2012.
- [9] 马珊珊, 张爱琴, 姜晓璐, 等. 2型糖尿病及其并发症的治疗进展[J]. 中国医药指南, 2011, 9(33): 269-271.
- [10] 阳平. 糖尿病并发症的药物治疗研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(21): 153-155.
- [11] 王郡, 周慧敏, 董斌, 等. 精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)强化治疗初发2型糖尿病的临床研究[J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4522-4524.
- [12] 蔡晓凌, 杨文嘉, 高学营, 等. 中国2型糖尿病患者胰岛素剂量的荟萃分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(6): 490-507.
- [13] 霍蕊莉. 真实世界消渴病痹症证候特点与治疗方案研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2014.
- [14] 杨丽. 基于知识推理的中医临床诊疗决策支持方法研究[D]. 北京:北京交通大学, 2014.
- [15] 毕澜馨. 基于案例推理的中医临床决策支持系统研究[D]. 北京:北京交通大学, 2013.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品调剂、临床药学。电话: 0371-66862639。E-mail: 470373072@qq.com

通信作者: 副主任医师, 博士。研究方向: 肺癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤。电话: 0371-66295542。E-mail: gaohaoming@163.com

(收稿日期: 2016-10-30 修回日期: 2017-03-28)

(编辑: 张元媛)

分型乳腺癌患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:多西他赛、表柔比星联合环磷酰胺的NAC方案可降低乳腺癌患者体内肿瘤标志物的表达水平,对各分子分型乳腺癌均有一定的治疗效果。基底细胞型乳腺癌患者的总有效率和pCR率优于其他各分子分型患者,该NAC方案可作为基底细胞型乳腺癌的首选治疗方案。

关键词 多西他赛;表柔比星;环磷酰胺;新辅助化疗;乳腺癌;分子分型;病理完全缓解;肿瘤标志物

Effects of Docetaxel and Epirubicin Combined with Cyclophosphamide on Clinical Efficacy and Tumor Markers of Breast Cancer Patients with Different Molecular Types

WANG Song¹, XUE Wenhua¹, ZHAO Xiaoyu¹, LIANG Yan¹, QI Yuedong¹, KANG Jian¹, GAO Ming² (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China; 2. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of neoadjuvantive chemotherapy (NAC) of docetaxel and epirubicin combined with cyclophosphamide on clinical efficacy and tumor markers of breast cancer patients with different molecular types. **METHODS:** A total of 88 female patients with locally advanced breast cancer collected from our hospital during Jan. 2014-Jan. 2016 were divided into Luminal A type (23 cases), Luminal B type (21 cases), basal-like type (11 cases), HER2-over expressing type (18 cases) and normal breast-like type (15 cases) according to molecular type. All patients were given Docetaxel injection+Epirubicin hydrochloride injection+Cyclophosphamide for injection for consecutive 6 cycles (21 d as a cycle). Total response rates and pathological complete remission (pCR) rates were compared among breast cancer patients with different molecular types. The expression of serum tumor markers [CEA, CA125, CA153] were compared before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Total response rate of 88 patients was 63.64%, among which that of basal-like breast cancer patients was 72.73%, significantly higher than other molecular types, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in total response rates of pairwise molecular type comparison ($P>0.05$). The pCR rate of 88 patients was 27.27%, and that of basal-like breast cancer patients was the highest (45.45%). There was statistical significance in pCR rates of pairwise molecular type comparison ($P<0.05$), except there was no significant difference in pCR rate between HER2-over expressing type and normal breast-like type ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the expression of CEA, CA125 and CA153 in breast cancer patients with different molecular types ($P>0.05$). After treatment, the expression of CEA, CA125 and CA153 in different molecular types were decreased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the expression of above markers among different molecular types ($P>0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among different molecular types ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** NAC plan of docetaxel and epirubicin combined with cyclophosphamide can reduce the expression of tumor markers and shows certain therapeutic efficacy for breast cancer patients with different molecular types. Total response rate and pCR rate of basal-like type are better than those of other molecular types, so NAC plan is the preferred treatment for basal-like type breast cancer.

KEYWORDS Docetaxel; Epirubicin; Cyclophosphamide; Neoadjuvantive chemotherapy; Breast cancer; Molecular type; Pathological complete remission; Tumor markers

乳腺癌是女性常见的肿瘤之一,是分子水平上具有高度异质性的恶性肿瘤,其发病率逐年上升,是我国女性发病率最高的恶性肿瘤之一,日益受到人们的关注^[1]。相关研究显示,不同分子分型的乳腺癌在病程进展、对药物的反应性以及预后等方面存在差异,可见乳腺癌的分子分型对其个体化治疗的疗效预测具有重要意义^[2-3]。因此,以分子分型为依据进行个体化治疗是未来肿瘤治疗发展的方向之一。

新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)是指在手术治疗或放疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性药物治疗,又称术前化疗、首次化疗或诱导化疗。NAC可降低肿瘤临床分期、缩小瘤体,有助于评定药物的敏感性,是局部晚期乳腺癌患者的首选治疗方案^[4]。本研究以多西他赛、表柔比星联合环磷酰胺(TEC)为NAC给药方案对不同分子分型的乳腺癌患者进行治疗,评价其

临床疗效,并考察其对患者血清中癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖蛋白(Carbohydrate antigen, CA)125、CA153表达水平的影响,探讨不同分子分型乳腺癌与NAC疗效的相关性,为乳腺癌的个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1)在B超引导下,行乳腺肿块穿刺活检,确诊为局部晚期乳腺癌;(2)化疗前行胸片、彩超、CT或骨扫描等检查证实无远处重要脏器转移;(3)心、肝、肺、肾功能均正常,一般情况良好,功能状态评分 >70 分;(4)之前未接受过任何相关治疗(如化疗、放疗、内分泌治疗和靶向治疗等);(5)自愿接受本治疗方案,可完成全部疗程,且依从性良好。

排除标准: (1)因合并严重心脑血管疾病、肝/肾功能

不全、精神疾病和造血系统疾病等不能耐受者；(2)治疗期间联合使用其他可能影响疗效的药物者。

1.2 研究对象

选取2014年1月—2016年1月于我院乳腺外科就诊的乳腺癌女性患者88例,年龄21~79岁,平均年龄(48.56±1.35)岁,中位年龄52.63岁;根据国际抗癌联盟-美国癌症联合会TNM分期标准^[6]分为Ⅱ~Ⅲ期,其中Ⅱ期39例、Ⅲ期49例。

采用免疫组织化学法检测所有患者乳腺癌组织中雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor, HER2)、表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)5/6等分子指标,并根据检测结果对其进行分子分型^[6]。结果显示, Luminal A型23例、Luminal B型21例、基底细胞型11例、HER2过表达型18例、正常乳腺样型15例。各分子分型患者的年龄、临床分期、病理特征和功能状态评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方案

所有患者均于化疗前3天给予醋酸地塞米松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H33020822,规格:0.75 mg)7.5 mg, po, bid,连续服用3 d,以预防过敏反应;随后行NAC方案[多西他赛注射液(深圳万乐药业有限公司,批准文号:国药准字H20052067,规格:0.5 mL:20 mg)75 mg/m², ivgtt, d1+盐酸表柔比星注射液(浙江海正药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20041211,规格:5 mL:10 mg)70 mg/m², ivgtt, d1+注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,批准文号:国药准字H32020857,规格:0.2 g)500 mg/m², ivgtt, d1]治疗,并分别于化疗前15 min、化疗后4、8 h给予盐酸昂丹司琼注射液(重庆迪康长江制药有限公司,批准文号:国药准字H20056417,规格:2 mL:4 mg)8 mg, iv,以进行止吐。以21 d为1个周期,所有患者均治疗6个周期。

1.4 疗效评价

分别于NAC治疗前后对各分子分型乳腺癌患者进行超声检查,并进行前后比较,参照实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版^[7]进行疗效评价——完全缓解(Complete response, CR):所有目标病灶完全消失;部分缓解(Partial response, PR):目标病灶最大直径之和减小>34%;疾病进展(Progressive disease, PD):目标病灶最大直径之和增大>20%或出现新病灶;疾病稳定(Stable disease, SD):病灶最大直径之和缩小但未达PR或增加但未达PD。CR+PR评价为有效,PD或SD视为无效。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。记录病理完全

缓解(Pathologic complete response, pCR,即经NAC后,原发肿瘤区域及区域淋巴结均未见残留浸润性癌细胞)的患者数^[7], pCR率=pCR例数/总例数×100%。

1.5 肿瘤标志物检测

所有患者治疗6个周期后,采集外周静脉血5 mL,置于离心管中,于室温下静置1 h后,于4℃下以离心半径16 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清,备用。采用Roche Elecsys 2010型全自动电化学发光仪(美国罗氏公司)及相应试剂盒(美国R&D Systems公司)、应用酶联免疫吸附测定(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测其肿瘤标志物CEA、CA125和CA153的表达水平。

1.6 不良反应

观察各分子分型乳腺癌患者在化疗过程中中性粒细胞减少、恶心呕吐、肾功能损害、肝功能损害、心功能损害等不良反应的发生情况^[8]。

1.7 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。方差齐性分析采用 F 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析、Kruskal-Wallis秩和检验或LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分子分型乳腺癌患者临床疗效比较

88例患者的总有效率为63.64%(56/88);各分子分型乳腺癌患者的总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=68.794$, $P<0.001$)。其中,基底细胞型乳腺癌患者的总有效率为72.73%,显著高于其他各分子分型乳腺癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);而其他各分子分型乳腺癌患者总有效率两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。88例患者的pCR率为27.27%(24/88),以基底细胞型乳腺癌患者的pCR率最高(45.45%);各分子分型乳腺癌患者的pCR率比较,差异有统计学意义($\chi^2=64.472$, $P<0.001$)。其中,除HER2过表达型与正常乳腺样型患者pCR率无明显差异($P>0.05$)外,其余各分子分型乳腺癌患者pCR率两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 不同分子分型乳腺癌患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacies of breast cancer patients with different molecular types

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	总有效,例(%)	pCR,例(%)
Luminal A型	23	3	12	5	3	15(65.22) [*]	2(8.70) [*]
Luminal B型	21	2	10	6	3	12(57.14) [*]	4(19.05) ^{**}
基底细胞型	11	1	7	2	1	8(72.73)	5(45.45) ^{##}
HER2过表达型	18	1	10	5	2	11(61.11) [*]	7(38.89) ^{##}
正常乳腺样型	15	2	8	4	1	10(66.67) [*]	6(40.00) ^{##}

注:与基底细胞型患者比较,^{*} $P<0.05$;与Luminal A型患者比较,^{*} $P<0.05$;与Luminal B型患者比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. basal-like type patients, ^{*} $P<0.05$; vs. Luminal A type patients, ^{*} $P<0.05$; vs. Luminal B type patients, ^{*} $P<0.05$

2.2 不同分子分型乳腺癌患者治疗前后肿瘤标志物表达水平比较

治疗前,各分子分型乳腺癌患者血清中CEA、CA125、CA153的表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);经NAC后,各分子分型乳腺癌患者血清中CEA、CA125、CA153的表达水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但各分子分型患者之间上述标志物表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 不同分子分型乳腺癌患者治疗前后血清中CEA、CA125、CA153表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the expression levels of CEA, CA125 and CA153 in serum among breast cancer patients with different molecular types before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA,ng/mL		CA125,U/mL		CA153,U/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Luminal A型	23	16.03±3.27	7.92±4.16*	71.16±4.17	41.16±5.91*	66.28±2.53	43.51±3.67*
Luminal B型	21	15.37±6.21	8.53±2.38*	72.09±5.28	40.74±3.69*	65.84±4.06	45.28±3.88*
基底细胞型	11	16.79±4.92	6.15±3.17*	71.93±2.79	37.16±6.28*	63.80±6.22	43.06±6.36*
HER2过表达型	18	15.90±4.82	7.26±7.09*	70.35±6.27	38.26±6.39*	64.56±5.18	44.17±7.08*
正常乳腺样型	15	17.13±8.82	8.19±6.74*	69.79±5.09	39.64±8.39*	63.29±7.20	45.77±6.61*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 不同分子分型乳腺癌患者不良反应发生情况比较

各分子分型乳腺癌患者在化疗过程中均出现不同类型的不良反应,包括中性粒细胞减少、恶心呕吐、肝功能损害、肾功能损害和心功能损害等。其中Luminal A型患者有13例发生不良反应,Luminal B型11例,HER2过表达型10例,正常乳腺样型8例,基底细胞型6例。各分子分型乳腺癌患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 不同分子分型乳腺癌患者不良反应发生情况比较

Tab 3 Comparison of the occurrence of ADR among breast cancer patients with different molecular types

组别	n	中性粒细胞减少, 恶心呕吐, 肝功能损害, 肾功能损害, 心功能损害, 总不良反应, 例(%)					
		减少,例	例	例	例	例	例(%)
Luminal A型	23	5	3	1	3	1	13(56.52)
Luminal B型	21	5	2	2	1	1	11(52.38)
基底细胞型	11	2	1	1	1	1	6(54.55)
HER2过表达型	18	4	2	2	1	1	10(55.56)
正常乳腺样型	15	3	1	2	1	1	8(53.33)

3 讨论

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤之一,由于其导致的严重后果及逐年上升的发病率,受到了国内外学者的持续关注^[1]。此外,由于我国居民对定期体检的意识缺失或不够重视,导致乳腺癌在早期被发现的几率较低,在确诊时往往已是晚期,从而错过了最佳的治疗时间,无法进行手术^[6]。NAC因具有可降低病理分级、在一定程度上缩小肿瘤、可用于评价药物敏感性等特点,

适用于局部晚期乳腺癌的治疗,为患者争取了可能的手术机会,或可提高临床疗效,已成为治疗局部晚期乳腺癌的标准临床路径^[4];此外,NAC应用于早期乳腺癌患者时,还可提高免除患者手术的概率,提高保乳率,进而提高患者的生存质量^[4]。

目前,通过免疫组织化学法可对乳腺癌组织中的分子指标进行检测,分子指标包括ER、PR、HER2、EGFR、CK5/6等。根据检测结果对乳腺癌进行分子分型,可分为Luminal A型、Luminal B型、基底细胞型、HER2过表达型和正常乳腺样型^[6]。其中,Luminal A和Luminal B在乳腺癌患者中的占比较高,可使用内分泌治疗,且预后相对较好;和Luminal A型相比,Luminal B型乳腺癌患者体内雌激素或雌激素相关基因的表达水平较低,孕激素受体低表达或不表达,肿瘤分级高,增殖相关基因的表达水平亦较高。HER2过表达型患者临床预后较差,复发率较高。缺少激素受体和HER2过表达的基底细胞型患者仅能以化疗作为其主要的治疗手段^[6]。由此可见,不同分子分型乳腺癌的生物学特点、治疗方式和疗效均存在差异。此外,病理评估作为预测患者临床预后的潜在指标已被临床认可和应用,在制订患者个体化治疗方案时具有重要的参考价值^[4]。已有文献报道,能达到pCR的患者,其复发率和死亡风险均有所降低,且具有较好的临床预后^[7]。另有研究表明,基底细胞型乳腺癌患者临床预后较差,但达到pCR的基底细胞型乳腺癌患者的预后及生存前景与其他分子分型乳腺癌患者相仿,表明达到pCR对基底细胞型乳腺癌患者至关重要^[9]。因此,以分子分型为依据进行个体化治疗是未来乳腺癌治疗发展的方向之一。

本研究结果显示,基底细胞型乳腺癌患者的总有效率为72.73%,显著高于其他分子分型乳腺癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);但其他各分子分型患者总有效率两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。除HER2过表达型与正常乳腺样型患者pCR率无明显差异($P>0.05$)外,其余各型患者pCR率两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。由此可见,以TEC为主的NAC方案对基底细胞型乳腺癌患者的临床疗效明显优于其他分子分型患者,该方案不仅可以使基底细胞型乳腺癌患者获得较高的临床疗效,还可使其获得高于其他分子分型乳腺癌患者的pCR率,有助于基底细胞型乳腺癌患者实现良好的预后以及较好的生存前景,可作为该型乳腺癌的首选治疗方案。

由于肿瘤在发生发展的过程中,机体会分泌一些特异性的物质,对肿瘤的病程进展具有重要的预测意义。因此,肿瘤标志物的检测对肿瘤的鉴别诊断、治疗及预后具有重要的参考价值。CEA是一种结构复杂的可溶性糖蛋白,可用于恶性肿瘤的鉴别诊断、病情检测和疗效评价,其在乳腺癌中阳性率约为23%~47%,可作为乳腺癌肿瘤标志物的联合检测指标^[10-11]。CA153是一种乳腺癌相关抗原,是由抗原决定簇、糖和多肽组成的糖

蛋白,对乳腺癌具有较高的特异性,可作为乳腺癌标志物用于疗效评价、预后判断、手术后随访和复发监测,与CEA联合测定可提高阳性率^[12-13]。CA125是卵巢癌的特异性标志物,在乳腺癌检测中的阳性率高达40%,亦可作为乳腺癌肿瘤标志物的联合检测指标^[14]。本研究结果显示,经NAC治疗后,各分子分型乳腺癌患者血清中CEA、CA153和CA125的表达水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);但各分子分型患者上述指标组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明TEC方案对各分子分型乳腺癌均有一定的治疗效果,且各分子分型患者肿瘤标志物的下调程度相仿,并无特异性。此外,各分子分型乳腺癌患者在化疗过程中均出现了中性粒细胞减少、恶心呕吐、肾功能损害、肝功能损害和心功能损害等不良反应,其中Luminal A型组发生不良反应13例,Luminal B型组11例,HER2过表达型组10例,正常乳腺样型组8例,基底细胞型组6例。各分子分型患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明TEC方案对各分子分型乳腺癌患者造成的不良反应并无特异性。

综上所述,多西他赛+表柔比星+环磷酰胺的NAC方案可降低乳腺癌患者的肿瘤标志物表达水平,对各分子分型乳腺癌均有一定的治疗效果。其中,基底细胞型乳腺癌患者具有较高的总有效率和pCR率,该NAC方案可作为基底细胞型乳腺癌的首选治疗方案。但本研究样本量小,且未探讨TEC对基底细胞型乳腺癌的作用机制以及对其他分子分型敏感的化疗方案,亦未寻找各分子分型特异性的肿瘤标志物,故仍有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 刘海鸥,张喜平. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4):653-655.

[2] Phipps AI, Buist DS, Malone KE, et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers[J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(3):399-405.

[3] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in post-

menopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):55-65.

[4] 李雅勋,顾力学,赵夷,等. TE与TEC 2种新辅助化疗方案治疗乳腺癌的疗效观察[J]. 中国药房, 2012, 23(40):3795-3797.

[5] 薛卫成, 阚秀. 介绍乳腺癌TNM分期系统:第6版[J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3):161-164.

[6] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747-752.

[7] Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.

[8] 秦春华,李凤霞. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察与肿瘤标志物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15):1420-1421.

[9] Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(9):494-506.

[10] 杨泽安. CEA、CA125及CA153在乳腺癌中的检测价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(3):83-84.

[11] 孙小涵,曹勤,肖建英. 血清肿瘤标志物和细胞因子在乳腺癌检测中的临床意义研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2):197-200.

[12] 杨志,杨贵生,李宁,等. 全身骨显像联合CA153和CEA检测对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(18):1229-1233.

[13] 潘杰,拜红霞. 乳腺癌肿瘤标志物CA153和CEA联合检测的临床价值[J]. 中国医药指南, 2011, 9(26):265-266.

[14] 许隽颖,刘超英,李江,等. 肿瘤标志物CEA、CA153和CA125在乳腺癌化疗疗效评估中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(2):160-162.

(收稿日期:2016-09-13 修回日期:2017-03-29)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅