

全身化疗联合肝动脉栓塞灌注化疗治疗乳腺癌肝转移的效果

解 华¹, 刘宏杰², 李凌云², 张华满³

[摘要] **目的:**探讨全身化疗联合肝动脉栓塞灌注化疗(TACE)在乳腺癌肝转移中的临床疗效。**方法:**对68例乳腺癌肝转移患者分别采用全身化疗(化疗组)32例、TACE(栓塞组)13例及两者联合治疗(联合组)23例,比较3组的疗效、不良反应及患者生存时间。**结果:**全组总有效率为41.18%,化疗组的有效率为43.75%,栓塞组为7.69%,联合组为56.52%;联合组的疗效优于栓塞组($P < 0.01$),但与化疗组差异无统计学意义($P > 0.05$)。全组中位随访时间为18个月。全组中位生存时间为16个月,其中化疗组与联合组的中位生存时间均为19个月,而栓塞组为13个月,3组生存时间差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应主要为胃肠道反应、骨髓抑制、脱发及肝功能损害。**结论:**全身化疗联合TACE在乳腺癌肝转移中疗效较好,且不良反应较轻,值得临床进一步推广。

[关键词] 乳腺肿瘤;肝转移;全身化疗;肝动脉栓塞灌注化疗

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.022

Effect of the systemic chemotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of breast cancer with liver metastasis

XIE Hua¹, LIU Hong-jie², LI Ling-yun², ZHANG Hua-man³

(1. Department of Oncology, 2. Department of Tumor Interventional Division, 3. Department of Medical Oncology, The People's Hospital of Xuancheng, Xuancheng Anhui 242000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of systemic chemotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of breast cancer with hepatic metastasis. **Methods:** Sixty-eight breast cancer patients with liver metastasis were treated with systemic chemotherapy (32 cases, chemotherapy group), TACE (13 cases, embolism group), and systemic chemotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization (23 cases, combination group). The curative effect, adverse reaction and survival time between three groups were compared. **Results:** The total effective rate was 41.18%, the effective rates in chemotherapy group, embolism group and combination group were 43.75%, 7.69% and 56.52%, respectively. The curative effect in combination group was better than that in embolism group ($P < 0.01$), the difference of the curative effect between the combination group and chemotherapy group was not statistically significant ($P > 0.05$). The median following-up time and survival time in all groups were 18 and 16 months, respectively. The median survival time in chemotherapy group and combination group was 19 months, and the median survival time in embolism group was 13 months, and the differences of the survival time between three groups were statistically significant ($P < 0.05$). The gastrointestinal disorders, bone marrow suppression, hair loss and liver damage were the main adverse reactions in three groups. **Conclusions:** The treatment of the breast cancer with hepatic metastasis with systemic chemotherapy combined with TACE is good effect and less adverse reaction, which is worth in clinical further promotion.

[Key words] breast neoplasms; liver metastasis; systemic chemotherapy; transcatheter arterial chemoembolization

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来,全球范围内乳腺癌的发生率和死亡率逐年升高^[1]。肝脏为仅次于肺、骨的第三位常见转移部位,发生肝转移的平均生存时间为6~20个月^[2],是影响乳腺癌患者预后较为重要的因素之一,且治疗方法有限,效果不甚理想,因此探讨乳腺癌肝转移的治疗方法意

义重大。本研究对68例乳腺癌肝转移的患者分别采取全身化疗、肝动脉栓塞灌注化疗(TACE)及两者联合治疗,比较近期疗效、不良反应及患者生存时间。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2004年7月至2013年6月,我院肿瘤科、外科共收治乳腺癌肝转移患者68例,均为女性;年龄29~76岁,Karnofsky功能状态评分 ≥ 70 分;所有病例原发灶均经改良根治术或根治术,术后行2~8周期辅助化疗,激素受体阳性者均行三苯氧胺或芳香化酶抑制剂内分泌治疗。所有患者均经病

[收稿日期] 2014-10-25

[作者单位] 安徽省宣城市人民医院 1. 肿瘤科, 2. 肿瘤介入科, 3. 肿瘤内科, 242000

[作者简介] 解 华(1984-),女,硕士,主治医师。

[通信作者] 张华满,主任医师,副教授。E-mail: xiehualflew@126.com

理学检查证实,其中浸润性导管癌 61 例,浸润性小叶癌 5 例,其他类型肿瘤 2 例;绝经前 48 例(70.59%),绝经后 20 例(29.41%);激素受体阳性 21 例(30.88%),阴性 28 例(41.18%),不明 19 例(27.94%);人类表皮生长因子受体 2 阳性 26 例(38.23%),阴性 42 例(61.77%);术后肝转移时间 < 24 个月 46 例(67.65%), ≥ 24 个月 22 例(32.35%);肝转移合并其他转移 25 例(36.76%),未合并其他转移 43 例(63.24%)。肝转移病灶均经 CT 或 MRI 确诊,发生肝转移后未行任何治疗。均有可测量和可评价的病灶,预计生存时间 > 3 个月。所有患者的血常规、肝肾功能、心电图均正常,无全身化疗或介入治疗的禁忌证。3 组患者的基线资料均具有可比性。

1.2 治疗方法 68 例患者根据有无全身化疗或 TACE 禁忌证分为单纯全身化疗组(化疗组)、单纯 TACE 组(栓塞组)及两者联合治疗组(联合组)。共有 55 例进行全身化疗,行 2~10 周期化疗,共行 363 周期。36 例进行 TACE 术,行 1~4 次,共 99 例次。化疗组:32 例,方案主要为含铂类为主,如 GP(吉西他滨+顺铂)、NP(长春瑞滨+顺铂)、TP(紫杉醇+顺铂)及 GN(吉西他滨+长春瑞滨)等,21 d 为一疗程。栓塞组:13 例,治疗中灌注药物为顺铂或卡铂、阿霉素或表阿霉素、氟尿嘧啶、丝裂霉素等,及碘油栓塞肝动脉,30 d 为一疗程。联合组:23 例,药物同单纯全身化疗及单纯 TACE,一般为化疗 2 周期后行 1 周期 TACE,40~60 d 为一疗程。3 组化疗过程中给予格拉司琼或阿扎司琼止吐,还原性谷胱甘肽注射液保肝。出现骨髓抑制者予重组人集落刺激因子升白细胞,重组白细胞介素-11 升血小板等治疗。

1.3 疗效及不良反应评价 近期疗效评价按实体瘤评价标准(RECIST 1.1)^[3]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。不良反应按 WHO 抗癌药物毒性标准进行判定^[4]。连续 2 个疗程后评价疗效及不良反应。所有患者在治疗之前行 CT 或 MRI 检查记录肝转移病灶,2 个疗程后行 CT 或 MRI 检查确定病灶,评价疗效。有效率(RR)为(CR+PR)/总数×100%。每周复查 2 次血常规及 1 次肝肾功能评价不良反应。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验及寿命量表法绘制生存曲线并计算中位生存时间。

2 结果

2.1 3 组患者近期临床疗效比较 68 例患者 RR

为 41.18%。其中化疗组有效率(RR)为 43.75%,栓塞组 RR 为 7.69%,联合组 RR 为 56.52%;3 组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中联合组与化疗组差异无统计学意义($P > 0.05$),而联合组及化疗组有效率均高于栓塞组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 3 组治疗乳腺癌肝转移的疗效比较(n)

| 分组 | n | CR | PR | SD | PD | 有效率/% | Hc | P |
|-----|----|----|----|----|----|----------------------|------|-------|
| 化疗组 | 32 | 3 | 11 | 12 | 6 | 43.75 | | |
| 栓塞组 | 13 | 0 | 1 | 7 | 5 | 7.69* | 9.12 | <0.05 |
| 联合组 | 23 | 2 | 11 | 8 | 2 | 56.52 $\Delta\Delta$ | | |
| 合计 | 68 | 5 | 23 | 27 | 11 | 41.18 | | |

两两比较秩和检验:与化疗组比较 * $P < 0.05$;与栓塞组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 不良反应 最常见的不良反应为骨髓抑制、消化道反应及脱发,其次为肝功能损害。主要观察 III~IV 度的不良反应率。3 组患者骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损伤发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而化疗组及联合组脱发的发生率均明显高于栓塞组($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 3 组治疗乳腺癌肝转移的 III~IV 度不良反应率比较 [n;百分率(%)]

| 分组 | n | 骨髓抑制 | 胃肠道反应 | 脱发 | 肝功能损害 |
|----------|----|-----------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| 化疗组 | 32 | 10(31.25) | 4(12.50) | 21(65.63) | 1(3.13) |
| 栓塞组 | 13 | 2(15.38) | 1(7.69) | 1(7.69)** | 2(15.38) |
| 联合组 | 23 | 8(34.78) | 4(17.39) | 15(65.22) $\Delta\Delta$ | 2(8.70) |
| 合计 | 68 | 20(29.41) | 9(13.24) | 37(54.41) | 5(7.35) |
| χ^2 | — | 1.60 | 0.70 [#] | 14.41 | 2.10 [#] |
| P | — | >0.05 | >0.05 | <0.01 | >0.05 |

率的两两比较:与化疗组比较 ** $P < 0.01$;与栓塞组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;[#]示 Hc 值

2.3 生存时间比较 全组总中位生存时间为 16 个月,栓塞组的中位生存时间为 13 个月,但化疗组与联合组的中位生存时间均为 19 个月,3 组生存时间差异有统计学意义($P < 0.05$)(见图 1)。

3 讨论

乳腺癌常转移至骨、肺和/或肝,40%~50% 的转移性乳腺癌患者在其疾病发展过程中会发生肝转移,这些患者往往预后较差。肝转移的出现一直以来被认为是晚期乳腺癌不良预后因素,多数乳腺癌肝转移患者在全身化疗后 12~24 个月出现疾病进展。寻找一种有效的治疗手段成为我们临床努力的

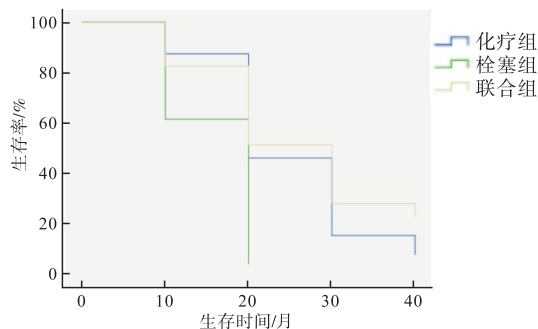


图1 3组患者总生存曲线

方向。

虽然与肺、骨其他转移病灶相比,乳腺癌肝转移病灶对全身化疗的反应性低,且是患者预后不良的因素,但全身化疗仍是目前治疗乳腺癌肝转移的主要手段。如 PENTHEROUDAKIS 等^[5]报道全身化疗的有效率仅为 34%,而王佳玉等^[6]报道乳腺癌肝转移后一线化疗的有效率为 54.5%。晚期乳腺癌患者治疗并无标准方案,陈云兰等^[7]报道卡培他滨联合紫杉醇方案治疗乳腺癌肝转移患者的有效率达 51.3%,采用一线化疗方案患者的中位生存时间为 21.7 个月。本研究化疗组的有效率为 43.75%,比上国外报道高,但比国内报道的略低,可能与近年来一些新的化疗方案如 GP、NP、洛铂等使用,而使全身化疗的疾病控制率提高有关,但本研究的单用全身化疗的例数较少,且并未查找到国内外近期的有关报道。

乳腺癌的全身化疗日益受到大家的重视,但几种局部治疗方法也常被用于乳腺癌肝转移,如 TACE、立体定向放射治疗、外科手术、射频消融术等^[8-9]。有报道^[10]示乳腺癌肝转移行转移病灶切除术后有效率较好,术后中位生存时间可达 40 个月,但多数学者不主张手术治疗,而且患者多数不愿意再次手术,因此行手术治疗的患者较少,而以行介入、放疗、射频消融等姑息性手段治疗。近年来,TACE 用于结肠癌、乳腺癌和肾癌等肿瘤肝转移的治疗取得了较好的疗效。乳腺癌肝转移瘤通常由肝动脉和门静脉双重供血,血管丰富或不丰富,个体血管差异性、病灶多少及大小均有影响,故单纯治疗的短期疾病控制率有限,FASOL 等^[11]研究显示血管和药代动力学影响晚期肝转移的疗效。本研究栓塞组的 RR 仅为 7.69%,中位生存时间为 13 个月。

乳腺癌是一种全身性疾病,早期就可发生血行转移,肝转移的患者更是可能已出现血行转移^[9]。TABARIES 等^[11]研究表明乳腺癌肝转移与粒细胞

Ly^{6G+} 在肝细胞免疫浸润有关。对于乳腺癌肝转移的晚期患者,仅仅控制局部肝转移病灶是远远不够的。故综合治疗意义重大,新的化疗药、分子靶向药物、新的联合治疗方案及手术、介入等治疗手段的综合应用很大程度上提高了乳腺癌肝转移的疗效,延长了患者生存时间,改善了预后。

本研究中联合组的近期疗效高于化疗组或栓塞组;3 组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组的中位生存时间为 19 个月,与化疗组的中位生存时间相仿,但明显高于栓塞组,与饶智国等^[12]报道的近期有效率相当,但中位生存时间有差别,可能与本研究收集的病例不足,且随访资料丢失有关。本研究 3 组骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$),故全身化疗联合局部灌注栓塞化疗术既可控制局部转移病灶,又可控制其他微小转移病灶,从而达到良好疾病控制率及延长患者的生存时间,值得我们临床尝试。

一些研究^[13-14]表明,年龄、内分泌治疗对乳腺癌肝转移的预后有影响;也有报道^[15]表明,乳腺癌临床亚型是乳腺癌肝转移的独立预后指标;三阴型乳腺癌发生肝转移的预后更差;SCHOELLHAMMER 等^[16]研究 Her-2 阳性的乳腺癌肝转移的患者对抗 Her-2 靶向治疗有更好的反应,但仍都需要进一步临床实验研究。本研究因临床资料收集不完全,未对影响乳腺癌肝转移的免疫组织化学分型及预后作进一步的分层分析,这些需要我们下一步完善资料收集及分析。

[参 考 文 献]

- [1] JERNAL A, BRAY F, CENTER MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69.
- [2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JERNAL A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11.
- [3] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228.
- [4] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:44.
- [5] PENTHEROUDAKIS G, FOUNTZILAS G, BAFALOUKOS D, *et al.* Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women[J]. Breast Cancer Kes Treat, 2006, 97(3):237.
- [6] 王佳玉, 徐兵河, 田丽军, 等. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8):612.
- [7] 陈云兰, 赵金奇. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察[J]. 现代肿瘤学, 2012, 20(10):2082.
- [8] SCOKETTI M, ARCANGELI S, TOLLI A, *et al.* Is atereotactic

body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases a preliminary report from a phase 2 trial [J]. *Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2):336.

- [9] EVANI SJ, PRABHU RG, GNANARUBAN V, *et al.* Moneytes mediate metastatic breast tumor cell adhesion to endothelium under flow [J]. *FASEB J*, 2013, 27(8):3017.
- [10] CHUAT C, SAXENA A, LIAUW W, *et al.* Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15):2282.
- [11] FASOL U, FROST A, BUCHERT M, *et al.* Vascular and pharmacokinetic effects of EndoTAG-1 in patients with advanced cancer and liver metastasis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4):1030.
- [12] TABARIES S, OUELLET V, HSU BE, *et al.* Granulocytic immune infiltrates are essential for the efficient formation of breast cancer liver metastases [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 27(3):11.
- [13] 饶智国, 高建飞, 秦必成, 等. 全身化疗联合肝动脉栓塞化疗治疗乳腺癌术后肝转移的临床疗效观察 [J]. *现代肿瘤学*, 2013, 21(9):1994.

- [14] LIEDTKE C, HESS KR, KAM J, *et al.* The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(2):591.
- [15] GE QD, LV N, KENG YN, *et al.* Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases [J]. *Asian Pacific J Cancer Prevention*, 2012, 13(4):5081.
- [16] DUAN XF, DONG NN, ZHANG T, *et al.* The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 18(1):26.
- [17] SCHOELLHAMMER HF, HSU F, VITO C, *et al.* Complete pathologic response of HER2-positive breast cancer liver metastasis with dual anti-HER2 antagonism [J]. *BMC Cancer*, 2014, 4(14):1471.

(本文编辑 刘梦楠)

[文章编号] 1000-2200(2016)11-1477-03

· 临床医学 ·

微量元素硒对弥漫性毒性甲状腺肿治疗效果的影响

李 丽¹, 王鹏远², 池莲祥¹, 薛冀苏¹, 郑信华¹, 钟丽娣¹

[摘要] 目的: 观察在抗甲状腺药物治疗的同时补充硒酵母胶囊, 对弥漫性毒性甲状腺肿(GD)患者甲状腺功能恢复正常所需时间及缓解率的影响。方法: 选取初发 GD 患者 64 例, 随机分为: 赛治加硒组, 每天服用硒酵母胶囊 200 μg 加甲巯咪唑; 赛治组, 仅服用甲巯咪唑。治疗前后检测患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、谷胱甘肽过氧化物酶-1(GPx-1)活力水平。结果: 治疗 12 个月后赛治加硒组的 FT3、FT4、TPOAb 及 TRAb 水平均较治疗前明显下降, 促甲状腺素水平和 GPx-1 酶活力水平均明显升高($P < 0.01$), 且 TPOAb、GPx-1 酶活力水平与赛治组差异均有统计学意义($P < 0.01$)。赛治加硒组抗甲药物治疗 12 个月后的缓解率为 90.63%, 优于赛治组的 68.75% ($P < 0.01$)。结论: 硒制剂能降低 TPOAb、TRAb 的水平, 增加 GPx-1 酶活力水平, 缓解自身免疫及抗氧化损伤, 从而提高 GD 患者抗甲药物治疗的缓解率。

[关键词] 甲状腺肿; 硒; 谷胱甘肽过氧化物酶-1

[中图分类号] R 581.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.023

弥漫性毒性甲状腺肿(GD)是临床上常见的器官特异性自身免疫疾病, 可引起患者疲乏无力、心悸多汗, 严重者引起甲状腺功能亢进(甲亢)性心脏病及甲状腺危象, 危及生命^[1]。高滴度的促甲状腺素受体抗体(TRAb)是 GD 发病及高复发率的主要原因, 目前尚未找到针对病因的有效治疗方法。GD 发病包括自身免疫、氧化应激损伤等多种机制^[2]。硒是人体必需的微量元素, 是谷胱甘肽过氧化物酶

(GPx)的活性中心, GPx 的活性与缺硒和缺硒引起的病变呈正相关。硒在甲状腺抗氧化系统、免疫系统中发挥重要作用, 缺硒与甲状腺自身免疫性疾病有一定的关联^[3]。已有研究^[4]表明, 补硒对自身免疫性甲状腺功能减退症和甲亢眼病是有益的, 但硒对 GD 的影响尚不明确。本研究对 GD 患者在抗甲状腺药物治疗的同时补充硒酵母胶囊, 观察其对 GD 缓解率的影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1-8 月在深圳市宝安区人民医院内分泌科门诊确诊的, 年龄 > 18 岁的初发 GD 患者 64 例, 均符合 GD 诊断标准(2007 中

[收稿日期] 2015-11-04

[基金项目] 深圳市医疗卫生类科研项目(201303124); 深圳市科技计划项目(JCYJ20140414112101551)

[作者单位] 1. 广东省深圳市宝安区人民医院 内分泌科, 518100;
2. 广东省深圳市南山区蛇口人民医院 口腔科, 518067

[作者简介] 李 丽(1976-), 女, 硕士, 副主任医师。