

榄香烯注射液联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌的临床研究

黄芬

海南医学院第一附属医院 肿瘤内科, 海南 海口 570125

摘要: **目的** 探讨榄香烯注射液联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年5月在海南医学院第一附属医院治疗的局部晚期乳腺癌患者72例, 随机将患者分为对照组(36例)和治疗组(36例)。对照组静脉滴注注射用曲妥珠单抗, 首剂量8 mg/kg加入500 mL生理盐水, 维持剂量6 mg/kg, 1次/21 d。治疗组在对照组基础上经股动脉穿刺注入榄香烯注射液, 100 mL/次, 1次/7 d。3周为1个疗程, 两组均治疗4个疗程。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者QLQ-C30评分和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率为33.33%, 疾病控制率为63.89%均分别显著低于治疗组的55.56%和83.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组QLQ-C30评分均明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组QLQ-C30评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组CA125、CA153、肿瘤特异生长因子(TSGF)水平均显著降低, 干扰素- γ (IFN- γ)和IL-2水平显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标治疗后水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 榄香烯注射液联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌可有效改善机体细胞因子水平, 利于改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 榄香烯注射液; 注射用曲妥珠单抗; 局部晚期乳腺癌; 客观缓解率; 疾病控制率; 肿瘤特异生长因子

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)06-1453-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.036

Clinical study on Elemene Injection combined with trastuzumab in treatment of locally advanced breast cancer

HUANG Fen

Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570125, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Elemene Injection combined with trastuzumab in treatment of locally advanced breast cancer. **Methods** Patients (72 cases) with locally advanced breast cancer in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University from February 2016 to May 2017 were randomly divided into control (36 cases) and treatment (36 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Trastuzumab Injection, the first dose was 8 mg/kg, and it was added into normal saline 500 mL, and the maintenance dose was 6 mg/kg, once every 21 d. Patients in the treatment group were puncture injection administered with Elemene Injection via femoral artery on the basis of the control group, 100 mL/time, once every 7 d. 3 weeks as a course of treatment, and patients in two groups were treated for 4 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the QLQ-C30 scores and the serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective remission rate in the control group was 33.33%, and the disease control rate was 63.89%, which were significantly lower than 55.56% and 83.33% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the QLQ-C30 scores in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CA125, CA153 and TSGF levels in two groups were significantly decreased, but IFN- γ and IL-2 levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Elemene Injection combined with trastuzumab in treatment of locally

收稿日期: 2017-11-01

项目基金: 海南省重点科技计划项目(ZDYF2016107)

作者简介: 黄芬(1980—), 女, 副主任医师, 研究方向为实体肿瘤的综合治疗。E-mail: 785864423qq.com

advanced breast cancer can effectively improve the cytokine level and the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Trastuzumab Injection; Elemene Injection; locally advanced breast cancer; objective remission rate; disease control rate; TSGF

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在所有恶性肿瘤中其发病率占10%左右,并逐渐趋于年轻化。局部晚期乳腺癌是乳腺癌的一种类型,是指瘤体直径大于5 cm,并向锁骨、皮肤、腋窝、胸壁等部位侵犯,但未发生远处转移,其具有病灶大、淋巴结转移率高、手术困难及预后差等特点,对女性生命健康具有严重影响^[1]。曲妥珠单抗具有抑制HER2高表达类型肿瘤细胞增殖的作用^[2]。榄香烯注射液具有抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡等作用^[3]。因此,本研究对局部晚期乳腺癌患者采用榄香烯联合曲妥珠单抗进行治疗,取得满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年2月—2017年5月在海南医学院第一附属医院进行治疗的72例局部晚期乳腺癌患者为研究对象,所有入组患者均符合局部晚期乳腺癌的诊断标准^[4],其中年龄35~66岁,平均年龄(52.37±1.28)岁;TNM分期:IIIa期48例,IIIb期24例。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)伴有自身免疫系统疾病者;(3)伴有远处转移者;(4)正在接受其他方案治疗者;(5)过敏体质者;(6)伴有精神系统疾病者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用曲妥珠单抗由F. Hoffmann-La Roche.Ltd.生产,规格150 mg/瓶,产品批号160108;榄香烯注射液由石药集团远大(大连)制药有限公司生产,规格10 mL:0.2 g,产品批号160102。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(36例)和治疗组(36例),其中对照组年龄35~65岁,平均年龄(52.28±1.21)岁;TNM分期:IIIa期25例,IIIb期11例。治疗组年龄35~66岁,平均年龄(52.46±1.33)岁;TNM分期:IIIa期23例,IIIb期13例。两组一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用曲妥珠单抗,首剂量8 mg/kg加入500 mL生理盐水,维持剂量6 mg/kg,1次/21 d;治疗组在对照组的基础上经股动脉穿刺注入榄香烯注射液于患侧乳房内乳区动脉,100 mL/次,

1次/7 d。3周为1个疗程,两组均治疗4个疗程。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR):治疗后所有触及的靶病灶均消失;部分缓解(PR):治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前减小 $\geq 50\%$;稳定(SD):治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前减小 $< 50\%$,或增大 $\leq 25\%$;进展(PD):经过治疗后所有触及的靶病灶最大直径同垂直径乘积较前增大 $> 25\%$,或出现新病灶。

客观缓解率=(CR+PR)/总例数

疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

采用QLQ-C30问卷自评量表对两组治疗前后生活质量进行比较^[6],包括躯体、认知、情绪、社会功能及角色,满分100分,得分越高表示生活质量越好。采用放射免疫分析法测定两组治疗前后血清糖抗原125(CA125)、糖抗原(CA153)、肿瘤特异生长因子(TSGF)水平,采用ELISA法测定干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)水平。

1.6 不良反应

不良反应评定采用CTCAEv4.0评定^[7]。

1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 19.0分析数据,两组治疗前后QLQ-C30评分,血清CA125、CA153、TSGF、IFN- γ 、IL-2水平的比较采用 t 检验,客观缓解率、疾病控制率、毒副反应比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组完全缓解3例,部分缓解9例,稳定11例,客观缓解率为33.33%,疾病控制率为63.89%;治疗组完全缓解6例,部分缓解14例,稳定10例,客观缓解率为55.56%,疾病控制率为83.33%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组QLQ-C30评分比较

治疗后,两组QLQ-C30问卷自评量表中躯体、认知、情绪、角色和社会功能评分均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);

且治疗组 QLQ-C30 各项目评分显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后，两组 CA125、CA153、TSGF 水平均显著降低，IFN- γ 和 IL-2 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗

组上述血清学指标治疗后水平明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者均发生恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少和转氨酶升高不良反应，但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	36	3	9	11	13	33.33	63.89
治疗	36	6	14	10	6	55.56	83.33*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	36	治疗前	53.82 \pm 7.43	61.48 \pm 8.29	53.61 \pm 5.54	32.42 \pm 3.81	27.72 \pm 2.56
		治疗后	78.54 \pm 9.57*	71.47 \pm 9.73*	60.52 \pm 7.31*	46.36 \pm 5.48*	43.86 \pm 4.65*
治疗	36	治疗前	53.86 \pm 7.47	61.43 \pm 8.26	53.65 \pm 5.58	32.46 \pm 3.84	27.78 \pm 2.53
		治疗后	82.54 \pm 9.62* \blacktriangle	84.78 \pm 9.94* \blacktriangle	78.37 \pm 7.35* \blacktriangle	62.37 \pm 5.54* \blacktriangle	58.74 \pm 4.71* \blacktriangle

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA125/(U·L ⁻¹)	CA153/(U·L ⁻¹)	TSGF/(U·mL ⁻¹)	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(mg·L ⁻¹)
对照	36	治疗前	37.39 \pm 3.36	44.82 \pm 3.42	127.57 \pm 12.68	6.57 \pm 1.68	16.22 \pm 2.25
		治疗后	16.46 \pm 1.35*	21.76 \pm 2.75*	68.65 \pm 9.86*	12.65 \pm 2.72*	21.35 \pm 4.76*
治疗	36	治疗前	37.36 \pm 3.32	44.85 \pm 3.45	127.54 \pm 12.63	6.54 \pm 1.63	16.26 \pm 2.23
		治疗后	12.75 \pm 1.28* \blacktriangle	12.25 \pm 2.18* \blacktriangle	51.39 \pm 9.74* \blacktriangle	15.39 \pm 1.74* \blacktriangle	32.52 \pm 4.86* \blacktriangle

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		血小板减少/例		中性粒细胞减少/例		转氨酶升高/例		发生率/%
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	
对照	36	2	1	3	1	2	2	1	2	38.89
治疗	36	2	2	2	1	1	3	2	3	44.44

3 讨论

临床上对局部晚期乳腺癌治疗方法有手术、内分泌治疗及新辅助化疗等，其中新辅助化疗具有缩

小肿瘤区域淋巴结和瘤体作用，同时可降低肿瘤分期，有利于根治性手术^[8]。分子靶向治疗方法抗肿瘤活性更高，且不良反应较低，不仅可提高临床缓

解率,还极大的降低手术困难,提高了保乳率。

曲妥珠单抗为重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,可特异性作用于人 HER2 的细胞外部位,进而抑制 HER2 过度表达的肿瘤细胞增殖^[2]。榄香烯注射液具有抑制肿瘤细胞 DNA、RNA 及蛋白质合成作用,进而抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡^[3]。

CA125 为肿瘤标志物抗原在乳腺癌患者血清中呈高表达状态,CA153 是诊断乳腺癌的一个特异性标志物^[9]。TSGF 是一种与恶性肿瘤生长相关的物质总称,为临床检查恶性肿瘤的一个理想指标^[10]。IL-2、IFN- γ 为 Th1 类细胞因子,具有促进肿瘤细胞对 CIK 杀伤作用的敏感性^[11]。本研究中,治疗后两组 CA125、CA153、TSGF 水平均显著降低,而 IFN- γ 和 IL-2 水平均显著增高,且治疗组上述指标改善更明显 ($P < 0.05$)。说明榄香烯联合曲妥珠单抗可有效降低血清肿瘤标志物水平和改善机体免疫功能。此外,治疗后,治疗组客观缓解率、疾病控制率分别为 55.56%和 83.33%,分别明显高于对照组的 33.33%和 63.89%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 QLQ-C30 问卷自评量表评分均明显升高,且治疗组升高更显著 ($P < 0.05$)。说明榄香烯联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌效果明确。

综上所述,榄香烯联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌可有效降低血清肿瘤标志物水平和改善机体细胞因子水平,有利于改善患者生活质量,具有较好的应用价值。

参考文献

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 45-46.
- [2] 周永安, 刘训碧. 曲妥珠单抗联合多西紫杉醇治疗 Her-2 阳性乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 863-867.
- [3] 李大景, 邵金良, 张忠录, 等. 榄香烯的药理研究及临床应用 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(12): 1123-1124.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [6] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [7] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [8] 刘 慧, 芮 景. 局部晚期乳腺癌新辅助化疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(12): 916-919.
- [9] 南永刚, 许建林, 李 楠, 等. CA153、CA125 联合 HER-2 检测在乳腺癌各临床分期诊断中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3070-3073.
- [10] 高光琦, 陆 云, 李 鼎, 等. 恶性肿瘤特异性生长因子在体检与肿瘤病人中的对比分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(3): 349-350.
- [11] 林华燕, 吴 平, 何惠娟, 等. 乳腺癌患者外周血 Th1/Th2 细胞因子的漂移及其与病理和临床病程的关系 [J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(5): 304-306.