

本文引用:何晓璐,谢丹.乳腺癌TAC丑时化疗对化疗毒副作用影响的研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):977-981.

乳腺癌TAC丑时化疗对化疗毒副作用影响的研究

何晓璐¹,谢丹^{2*}

(1.湖南中医药高等专科学校附属第一医院,湖南 株洲 412000;2.广州中医药大学第一附属医院乳腺科,广东 广州 510000)

[摘要] **目的** 通过丑时化疗与普通时间化疗对乳腺癌患者血液学及非血液学毒性的比较,评价丑时化疗是否具有减毒作用及其安全性。**方法** 将已确诊的乳腺癌患者随机分成2组,观察组30例,对照组30例,每组完成3程TAC(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)/TEC(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)方案新辅助化疗,观察组丑时(1:00-3:00)化疗,对照组普通时间(14:30-17:30)化疗。定时观察血液分析、肝功能及恶心、呕吐情况,评估化疗毒副作用,通过监测患者化疗过程中的血常规、肝功能、心电图、心脏彩超等指标评价丑时化疗的安全性。**结果** 在第1、第2、第3程TAC/TEC化疗过程中,观察组恶心、呕吐程度均低于对照组,观察组白细胞、中性粒细胞水平均高于对照组($P<0.05$)。在第1、第2、第3程TAC/TEC化疗的任一疗程中,血红蛋白、血小板、氨基转移酶(ALT、AST)两组差异无统计学意义($P>0.05$)。安全性分析:除相关监测指标外,在过敏反应、心脏毒性及外周神经系统毒性、肾毒性等副作用方面,两组均未发生影响生命安全事件。**结论** 丑时化疗在减轻TAC/TEC新辅助化疗所导致的恶心、呕吐方面优于普通时间化疗,在减轻血液学毒性相关粒细胞、白细胞缺乏方面优于普通时间化疗。丑时化疗能有效缓解部分TAC/TEC新辅助化疗所导致的毒副作用,此方法安全可行。

[关键词] 乳腺癌;丑时化疗;TAC/TEC;毒副作用

[中图分类号]R737.9

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.09.015

Study of Toxicities of TAC Choushi (1:00-3:00) Chemotherapy for Breast Cancer

HE Xiaolu¹, XIE Dan^{2*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China; 2. Department of Breast, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the hematology and non hematologic toxicity and its safety of Choushi (1:00-3:00) chemotherapy through the comparison of Choushi chemotherapy and regular time chemotherapy. **Methods** The patients of breast cancer were randomly divided into two groups, 30 cases in the observation group and 30 cases in the control group. The two groups were given three courses of TAC/TEC regimens. The observation group was given chemotherapy at Choushi (1:00-3:00), the control group was received chemotherapy at regular time (14:30-17:30). The safety and toxicities of Choushi chemotherapy was evaluated by monitoring the blood routine, hepatic and renal function, nausea, electrocardiogram of patients. **Results** In three TAC/TEC chemotherapy courses, the degree of nausea and vomiting in observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The hemoglobin, platelet, and aminotransferase (ALT, AST) between the two groups were not significantly different ($P>0.05$). Besides monitoring indicators, there was no trend of accidents, such as allergic reactions, cardiac toxicity and the peripheral nervous system toxicity and renal toxicity. **Conclusion** Choushi chemotherapy is better than regular chemotherapy in reducing nausea and vomiting caused by neoadjuvant chemotherapy TAC/TEC. Choushi chemotherapy could

[收稿日期]2016-07-19

[基金项目]广东省中医药管理局项目(2011B031700038)。

[作者简介]何晓璐,女,硕士,研究方向:乳腺癌化疗及其毒副作用。

[通讯作者]*谢丹,女,博士,E-mail:xie-dan@21cn.com。

effectively alleviate the side effects caused by neoadjuvant chemotherapy TAC/TEC, and this method is safe.

[**Keywords**] breast cancer; Choushi chemotherapy; TAC/TEC; toxic and side effects

最新的中国肿瘤数据显示,在女性所有肿瘤死亡率趋势中,乳腺癌的发病率最高(28.7%),且发病率的上升趋势明显,乳腺癌已成为中国女性最常见的肿瘤^[1]。

本实验的前期观察发现,TAC 丑时化疗的疗效高于普通时间化疗^[2]。BCIRG001、BCIRG005 实验示乳腺癌 TAC 化疗 10 年无病生存率 62%~66%,10 年总生存率 76%~78%^[3-4],TAC 方案疗效显著的同时,毒副作用十分明显。在使用相应预防或治疗药物后,Gepar Trio 研究发现^[5]TAC 方案的 1~4 度中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血发生率为 68.1%、85.7%、93.0%,其中 3~4 度发生率为 42.1%、56.1%、3.3%,粒细胞缺乏性发热发生率为 7.4%。1~4 度恶心、呕吐发生率:77.5%、40.3%,其中 3~4 度发生率:6.5%、4.8%。以上均影响了化疗的有效完成。

有调查研究显示,乳腺癌患者与非乳腺癌患者相比,前者在确诊前所遭遇负性生活事件的频率、强度明显高于后者。人的情志与肝脏关系密切^[6],妇人以血为本,经孕产乳均以血为用,历代医家皆重视从肝脏论治妇科疾病,已在经、带、胎、产诸疾治疗中取得显著疗效。情志致病,“女子以肝为先天”,根据女子生理特点和乳腺癌病因病机,从肝脏论治乳腺癌。子午流注纳子法认为,丑时配足厥阴肝经,因此选择丑时行 TAC 方案化疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取广州中医药大学第一附属医院乳腺科 2012 年 3 月至 2016 年 4 月收治的 60 例 II-III 期女性乳腺癌患者,采用随机数字表法将患者分为两组。观察组:30 例,年龄 35~60 岁,平均(47.95±5.69)岁;肿瘤分期 IIB 期患者 6 例,III 期患者 24 例;其中 1 例患者血红蛋白轻度降低,为 108 g/L(参考范围 110~300 g/L);3 例乙肝病毒携带者。对照组:30 例,年龄 38~59 岁,平均(49.60±8.20)岁;肿瘤分期 I-IB 期患者 4 例,III 期患者 26 例;血常规均正常,3 例乙肝病毒携带者。所有患者治疗前卡氏评分均大于 90 分,肝功能、心电图均正常,左心室射血分数

均大于 60%。两组年龄、肿瘤分期、血常规、肝功能、卡氏评分等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

(1)穿刺行细胞学检查或切片活检证实为乳腺癌的患者;(2)初次确诊,未接受任何乳腺癌相关治疗;(3)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 70 岁,KPS 评分 ≥ 70 分的女性患者;(4)按照 2010 年美国癌症研究联合会第 7 版《乳腺癌 TNM 分类及分期》,属临床 II-III 期乳腺癌患者;(5)签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)妊娠或哺乳期乳腺癌、炎性乳腺癌,合并其他恶性肿瘤的患者;(2)合并有严重的循环系统、呼吸系统、消化系统、免疫系统等其他系统疾病,研究者认为该疾病将影响本研究结果;(3)因患有精神疾病等无法合作者。

1.4 治疗方法

1.4.1 化疗方案 多西他赛(恒瑞医药)75 mg/m²,多柔比星(深圳万乐)50 mg/m²或表柔比星(辉瑞制药)75 mg/m²,环磷酰胺(CTX)(恒瑞医药)500 mg/m²,静脉滴入 dL。观察组在丑时(1:00-3:00)化疗,对照组在普通时间(14:30-17:30)化疗,上述药物要求在 2 h 内依次静滴完。两组每 21 d 为 1 个周期,均为 3 个周期。

1.4.2 预防性用药 两组均在化疗前 1 天至化疗后 1 天服用地塞米松(10 mg bid)、西咪替丁(20 mg bid);同时静滴古拉定 600 mg/d。化疗前 60 分钟静注托烷司琼 5 mg,化疗前 30 分钟静注苯海拉明 50 mg。

1.4.3 治疗性用药 (1)重组人粒细胞刺激因子:每一疗程化疗后若出现 III 度及以上骨髓抑制,予欣粒生(G-CSF)300 ug/d,后续治疗视病情予欣粒生 150~300 ug/d,至化疗后第 14 天,或中性粒细胞达最低点后升至 $2 \times 10^9/L$ 时停用。患者如果前一疗程出现 IV 度骨髓抑制,则后续疗程若出现 II 度及以上骨髓抑制,予欣粒生 300 ug/d,至化疗后第 14 天,或中性粒细胞达最低点后升至 $2 \times 10^9/L$ 时停用。(2)护肝药:出现 I-II 度转氨酶升高,予葡醛内酯

片、五酯片、还原型谷胱甘肽片(均按常规剂量)口服 1~3 周。出现 III-IV 度转氨酶升高,若患者有肝炎病史,则考虑抗病毒治疗,暂停化疗;若患者无肝炎病史,予护肝药口服治疗后转氨酶降至 I-II 度水平,化疗药物减量 5%~10%,观察;若予护肝药口服治疗后转氨酶持续升高,暂停化疗。(3)止呕药:出现呕吐时,予地塞米松(10 mg iv)或异丙嗪(25 mg iv 4 h 可重复 1 次),地塞米松片(10 mg bid)口服 3~5 d。(4)成分输血:出现 III-IV 度血红蛋白或血小板缺乏时输注相应成分血或全血。

1.4.4 化疗药物减量 在第 1、第 2、第 3 周期化疗过程中,若患者出现 III-IV 度血液系统毒性,且伴有其他相关并发症,或 III-IV 度消化系统毒性,且严重影响患者生活质量,则下一周期化疗药物减量 10%;若患者出现 III-IV 度非血液系统、消化系统毒性,则综合评估风险,结合患者主观感受,考虑化疗药物减量或暂停化疗;化疗药物减量不超过标准剂量的 25%。

1.5 毒副反应观察指标及观察时间

在每次化疗后的第 3、5、7、10 天复查血象(白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板),第 20 天复查肝功能(ALT、AST、ALP、总胆红素),从患者化疗前 1 天开始,共持续记录患者 6 d 的恶心、呕吐情况。恶心、呕吐评价标准参考 1989 年欧洲临床学术会议标准,其余观察指标根据 WHO 的抗癌药物毒性分度标准进行评估。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件包进行数据分析,两组患者的年龄比较采用 *t* 检验,TNM 分期比较采用独立样本四格表资料的 χ^2 检验。两组患者化疗药物减量比较采用 Fisher 确切概率法,治疗性用药中,G-CSF 剂量比较采用 Mann-Whitney 非参数检验,止呕药、护肝药、成分输血比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;(1)观察组与对照组的骨髓抑制相关观察数据由 0-IV 度转化为 0~4 分,将每程化疗后第 3 天、第 5 天、第 7 天、第 10 天的数据累计相加进行统计;(2)两组胃肠道反应相关数据由 0-IV 度转化为 0~4 分,从化疗前 1 天持续观察 6 d,将 6 d 的数据累计相加进行统计;(3)两组肝损伤相关指标每疗程仅观察 1 次,直接转化数据后进行统计;(4)实验室检测数据及恶心呕吐情况

数据属正态分布,采用重复测量多因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。总胆红素、碱性磷酸酶观察数据均为 0,无意义,不纳入统计检测。

2 结果

观察组收集病例 30 例,对照组收集病例 30 例。对照组中 1 例患者不能耐受化疗毒副作用,第 2 疗程更改其他化疗方案;1 例患者出现疾病进展,第 3 疗程更改其他化疗方案。最后完成研究观察组 30 例,对照组 28 例。

2.1 基线情况

两组患者的年龄、临床 TNM 分期,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 1 人化疗药物减量(减量 10%),对照组 4 人化疗药物减量(其中 1 人减量 20%,3 人减量 10%),观察组药物减量发生率低于对照组发生率。见表 1。

表 1 两组患者化疗药物减量情况 [例(%)]

组别	化疗减量	化疗无减量
观察组	2(6.67%)	28(93.33%)
对照组	7(25.00%)	21(75.00%)

注: $\chi^2=3.06, P=0.10$,差异无统计学意义。

观察组与对照组化疗后第 1 天至第 10 天所使用的 G-CSF 剂量,按疗程分别累计相加,第 1、2、3 程化疗观察组使用的 G-CSF 剂量小于对照组使用的剂量($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 第 1、2、3 程治疗性使用 G-CSF 情况 (μg)(等级平均值)

时间	组别	G-CSF 剂量
第 1 程化疗	观察组	12.55*
	对照组	23.77
第 2 程化疗	观察组	12.11*
	对照组	24.33
第 3 程化疗	观察组	14.50*
	对照组	21.30

注:与对照组比较,第 1 疗程 $Z=-3.33, *P=0.00 < 0.05$; 第 2 疗程 $Z=-3.62, *P=0.00 < 0.05$; 第 3 疗程 $Z=-2.00, *P=0.04 < 0.05$ 。

观察组 4 人使用止呕药共 7 次,对照组 9 人使用止呕药共 20 次,对照组使用止吐药的频率较观察组高($P < 0.05$)。见表 3。

观察组 3 人使用护肝药共 3 次,对照组 2 人使用护肝药 4 次;对照组 1 人在第 1 程化疗输注红细胞悬液共 2.5U,观察组无成分输血,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 两组患者治疗性使用止呕药情况 [例(%)]

组别	统计次数	使用	不使用
观察组	90	7(7.78%)*	83(92.22%)
对照组	84	20(23.81%)	64(76.19%)

注:与对照组比较, $\chi^2=50.82$,* $P=0.00<0.05$ 。

2.2 疗效观察

丑时行 TAC/TEC 方案新辅助化疗的疗效观察表明丑时化疗的有效率为 76.2%, 高于普通时间化疗的有效率 62.5%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 毒副作用观察

3 个疗程新辅助化疗后, 观察组与对照组的 4 个观察项目(恶心、呕吐、白细胞、中性粒细胞)评分统计对比, 观察组 4 项整体评分均低于对照组($P<0.05$); 同时, 在任意一个疗程, 观察组 4 项评分均低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表4 两组化疗后恶心、呕吐、白细胞、中性粒细胞

项目	组别	评分情况 (分, $\bar{x}\pm s$)		
		第 1 程化疗	第 2 程化疗	第 3 程化疗
恶心	观察组	3.56±2.08*	3.12±2.08*	2.95±1.61*
	对照组	7.47±2.60	5.40±3.35	6.47±3.39
呕吐	观察组	0.36±0.56*	0.16±0.48*	0.21±0.45*
	对照组	1.88±1.12	1.07±1.53	1.20±1.88
白细胞	观察组	5.38±2.09*	6.42±2.01*	5.63±2.53*
	对照组	6.99±2.32	7.46±1.77	8.27±1.76
中性粒细胞	观察组	5.43±1.85*	6.78±1.98*	4.93±2.92*
	对照组	8.55±2.31	7.65±3.15	6.58±3.13

注:与对照组比较,4 个观察项目中,恶心评分 $F=34.67$,* $P=0.00<0.05$; 呕吐评分 $F=17.88$, $P=0.00<0.05$;白细胞评分 $F=8.09$, $P=0.00<0.05$;中性粒细胞评分 $F=7.44$, $P=0.00<0.05$ 。

通过两组血红蛋白、血小板、AST、ALT 的评分对比,在任意一个疗程,观察组与对照组的评分情况均无明显差异,总体亦无明显差异。

在观察组,除相关监测指标外,患者在过敏反应、心脏毒性及外周神经系统毒性、肾毒性等副作用方面,未发生影响生命安全事件,较对照组未增加不良事件的发生率。

3 讨论

通过两组患者的基线比较,可排除观察组观察指标优于对照组的干扰因素。

本研究中观察组 I-IV 度恶心、呕吐、中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、血小板减少、转氨酶升高发生率(%)分别为:78.52、17.78、75.56、77.22、75.56、

8.89、6.67, FN 发生率为 9.80%, 均较国际多中心大型临床实验的相关事件发生率^[9]。

在骨髓抑制、胃肠道毒性方面,丑时化疗能减轻中性粒细胞及白细胞缺乏程度,能减轻恶心、呕吐程度,且丑时化疗组使用的欣粒生比普通化疗组少。在肝脏毒性方面,两组的转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶无明显差异。

丑时新辅助化疗的肿瘤缓解率高于日间普通化疗,且能减轻化疗的毒副作用,降低 FN 的发生率、不良事件发生率,未发生影响生命安全事件。丑时化疗较普通化疗不增加肝功能损害的风险,是安全可行的。

本研究通过在丑时应用 TAC 方案化疗的方法,证明丑时化疗能有效缓解化疗导致的中性粒细胞及白细胞缺乏情况。丑时即凌晨 1:00-3:00,有研究证明,骨髓、小肠、皮肤及口腔黏膜细胞进入 S 期(DNA 合成期)的低谷通常在 0:00-4:00,而高峰期在 12:00-16:00,其比例随昼夜节律有 50%以上的波动。有研究^[7]将 DNA 合成作为参数,在正常组织中,口腔黏膜高峰为 20:00,直肠黏膜高峰为 07:00,骨髓为 12:00-16:00 或 12:00-20:00。组织细胞的生长、代谢、分裂具有明显的节律性^[8],丑时化疗避开了骨髓增殖的高峰,减少化疗药物对造血干细胞的杀灭,相对而言,保护了骨髓造血功能。

此外,从药物性质角度研究,Granda 等通过对小鼠乳腺癌的研究发现,评估数个不同的多西紫杉醇使用剂量,最大耐受剂量出现在小鼠休息期,而最大毒性则出现在活动期,并且最大疗效也出现在休息期。根据小鼠昼夜节律与人类相反的现象,推测乳腺癌患者使用紫杉醇的最佳时间应该在午夜休息期间^[9]。同时也从生物钟基因角度解释丑时化疗减轻骨髓抑制的可能机制^[10]。

中医认为化疗所致的恶心呕吐,多因药毒为害。化疗药物为有毒峻烈之品,易耗气伤血,损伤胃气,致胃虚失和,胃气上逆而恶心呕吐。病因病机当为邪气积聚日久,逐渐成有形实邪,损伤正气,导致正气不足,药物毒邪乘虚侵犯脾胃,虚实夹杂,致使脾气当升不升,胃气应降不降,中焦运化失权、失司,遂见恶心、呕吐^[11]。

五脏六腑生理相关、病理联系,肝主疏泄,当气机调畅时,脾升胃降,平衡协调,纳运正常;反之,木

不疏土则肝脾不和、肝胃不和。化疗导致脾胃虚弱,木克土,肝气相对旺盛则克伐脾胃,扰乱气机,以致恶心、呕吐。此时在肝经气血旺时(丑时)输注化疗药物,药毒耗伤肝经气血,使肝气与脾胃之气达到病理平衡,从而减轻对脾胃之气的影 响,缓解恶心、呕吐的程度。

目前,西医认为化疗所致恶心呕吐的主要途径有4条,包括化疗药物刺激后产生多种神经递质,再刺激大脑特定反射中枢;或心理、精神因子、化疗药物直接刺激反射中枢,产生呕吐。丑时化疗时,患者处于睡眠状态,精神放松,无明显紧张情绪,减弱了对反射中枢的刺激,此外,此时血液在胃肠道分布较少,胃肠道细胞欠活跃,嗜铬细胞释放神经递质减少,从而减轻恶心、呕吐的发生^[12]。

中医药是人类伟大的宝库,除化疗时间节点的探索,中药和针灸等其他临床方法也是缓解化疗毒副作用的有效手段^[13]。本研究观察发现常规应用TAC方案化疗时,I-IV度呕吐发生率,I-IV度贫血、血小板缺乏发生率均较GeparTrio实验^[5]低,这可能与本研究的患者都有服用降气止呕、补血活血等中药有关,将择时服用中药与择时化疗相结合,有望获得更显著的临床疗效,这些为以后的研究提供了更多的思路。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [2] 刘先娣.丑时行 TAC 新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效观察[D].广州: 广州中医药大学,2015.
- [3] Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J, et al. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6):1041.
- [4] Mackey JR, Miguel M, Tadeusz P, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(1):72-80.
- [5] von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Intensified Neoadjuvant Chemotherapy in Early-Responding Breast Cancer: Phase III Randomized GeparTrio Study[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, 100(8): 552-562.
- [6] 付亚斐.中医情志因素与乳腺癌发生的相关性研究[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [7] Bjamason GA, Jordan. Rhythms in human gastrointestinal mucosa and skin[J]. *ChronobiolInt*, 2002, 19(1):129-140.
- [8] 王培培,李明春.昼夜节律与肿瘤时辰化疗作用机制的研究进展[J].*中国医药药理学杂志*,2014,34(6):499-503.
- [9] Levi F. The circadian-timing system: A determinant of drug activity and a target of anticancer treatments[J]. *Ann Pharm Fr*, 2008, 66(3):175-184.
- [10] 贺前勇,金 风,李媛媛.生物钟基因 Bmal1 与时辰治疗在恶性肿瘤中的研究进展[J].*中国肿瘤*,2016,25(4):290-296.
- [11] 李惠静.中药治疗乳腺癌化疗后所致恶心呕吐疗效观察[J].*中国中医药现代远程教育*,2010,8(24):162.
- [12] 胡 钰,罗洁丽,黄艳芳,等.肿瘤放射及化学治疗所致恶心呕吐的药物治疗研究现状[J].*药学专论*,2016,25(1):10-12.
- [13] 李小海,杨 弘,李 建,等.加味补中益气汤对肺癌术后化疗效果的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(8):48-51.

(本文编辑 李 杰)