

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.015

❖ 临床研究 ❖

I - II 期乳腺癌患者保乳术后应用 EC-T 序贯化疗方案对心脏损伤的影响

刘明举, 王潮芳, 王乾

(保定市第二中心医院普外科, 河北 保定 072750)

【摘要】目的: 探讨 I - II 期乳腺癌患者保乳术后应用 EC-T 序贯化疗方案对心脏损伤的影响。**方法:** 选取 170 例乳腺癌保乳术后患者为研究对象, 根据治疗方法不同分为观察组和对照组, 每组各 85 例。观察组患者术后接受 EC 序贯辅助 T 助化疗 (EC-T); 对照组术后给予 TEC 化疗; 化疗结束后同时给予大分割放疗。比较两组患者治疗后的毒性反应及心脏损伤指标。**结果:** 观察组患者腹泻、心律失常、心脏毒性反应等级轻于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者心肌肌钙蛋白 I (CTNI)、天冬氨酸转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、左心射血分数 (LVEF)、左室短轴缩短率 (LVFS)、E/A、血清酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者 ECG 异常率少于对照组, BNP 水平低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论:** EC-T 序贯疗法能够减轻对心脏的损害, 避免联合足量用药增加的毒性反应。

【关键词】 乳腺癌; 化疗; 心脏毒性反应; 大分割放疗

【中图分类号】 R473.74 **【文献标志码】** A

Effect of EC-T sequential chemotherapy regimen on heart injury in patients with stage I - II breast cancer after breast-conserving surgery

LIU Ming-ju, WANG Chao-fang, WANG Qian

(Department of General Surgery, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To study the effect of EC-T sequential chemotherapy on heart injury in patients with stage I-II breast cancer after breast-conserving surgery. **Methods:** 170 cases of breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery were selected as the research objects, and they were divided into observation group ($n = 85$) and control group ($n = 85$) according to different treatment methods. The observation group received postoperative EC sequential adjuvant T-assisted chemotherapy (EC-T), and the control group received postoperative TEC chemotherapy, after the chemotherapy, they were also given hypofractionated radiotherapy. The toxicity and heart damage indexes of the two groups after treatment were compared. **Results:** The diarrhea, arrhythmia and cardiotoxicity of the observation group were lighter than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of cardiac troponin I (CTNI), aspartate transferase (AST), lactate dehydrogenation (LDH), creatine kinase (CK), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVFS), E/A, serum acid kinase isoenzyme (CK-MB) between the two groups ($P > 0.05$). The abnormal rate of ECG in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the BNP level of the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The EC-T sequential therapy can reduce the damage to the heart, and avoid the increased toxicity caused by the combined use of sufficient drugs.

【Key words】 Breast cancer; Chemotherapy; Cardiotoxicity; Hypofractionated radiotherapy

乳腺癌属于女性常见肿瘤, 在全世界的发病率均高, 且与年龄增长呈正相关^[1]。随着诊疗及生物学技术水平的不断提高, 在乳腺癌高发率基础上引发的致死率有了一定控制。目前临床治疗乳腺癌的方法有化疗、放疗、手术疗法、内分泌疗法、生物靶向治疗等多种手段, 其中保乳术 + 术后化、放疗标准疗法在近些年被广泛应用, 明显延长了患者的生存期。蒽环类联合方案与紫杉醇序贯化疗法在保乳

术后患者中显示出了明确的疗效, 但是根据临床经验可知其引发心血管并发症逐渐增多, 加之胸部放射疗法也不可避免地使心脏受到射线损害, 对患者的生活质量更是有着严重影响^[2]。本研究通过对临床上常用的两种化疗方法联合大分割放疗进行对比, 分析其对心脏损伤的影响。

基金项目: 河北省保定市科研计划项目 (1951ZF033)

作者简介: 刘明举 (1977 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: liumingju2021@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月至 2021 年 6 月保定市第二中心医院收治的 170 例乳腺癌保乳术后患者为研究对象,根据治疗方法不同分为观察组和对照组,每组各 85 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)患

者符合《NCCN 乳腺癌诊疗指南》^[3]对乳腺癌的诊断标准,且接受保乳手术,术后经病理检查确诊疾病;(2)患者既往无化疗、放疗史;(3)患者放疗、化疗前心功能(ECG、cTNI、BNP、心肌酶)等指标正常;(4)患者均为单侧患病。排除标准:(1)患者伴有心脏病史,或者有明显的放、化疗禁忌症;(2)患者无法耐受治疗强度,或者由于其他原因中途放弃治疗;(3)患者治疗期间疾病复发或者发生转移。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	是/否腋窝淋巴结转移(例)	肿瘤直径(mm)	患病部位(例)		肿瘤 TNM 分期(例)	
				左侧	右侧	I 期	II 期
对照组($n = 85$)	45.63 \pm 5.14	16/69	15.66 \pm 3.63	50	35	46	39
观察组($n = 85$)	45.44 \pm 5.06	20/65	16.01 \pm 3.06	54	31	48	37
t/χ^2 值	0.243	0.564	0.680	0.396		0.095	
P 值	0.808	0.453	0.498	0.529		0.758	

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者实施保乳手术,肿块切除或者象限切除,同时进行腋窝淋巴结清扫,后给予化疗+放疗干预。患者在接受化疗前应详细评估其身体、疾病状态,后选择合适的化疗药物,并根据化疗药物可能导致的不良反应进行预防性控制或给予对症处理。观察组接受(EC-T),即 EC 序贯辅 T 助化疗方案:静脉滴注表柔比星(E)(90 mg/m²)及环磷酰胺(C)(江苏盛迪医药有限公司)(600 mg/m²),1 次/d,14 d 为 1 个周期,连续治疗 4 个周期后序贯给予紫杉醇(T)(北京协和药厂)(100 mg/m²),14 d 为 1 个周期,连续 4 个周期,共治疗 8 个周期。对照组接受 TEC 方案:术后给予紫杉醇(T)(75 mg/m²)、表柔比星(E)(90 mg/m²)及环磷酰胺(C)500 mg/m²,1 次/d,21 d 为 1 个治疗周期,共 4 个周期。两组患者在化疗结束后两周开始辅助放疗,均接受大分割放疗干预:协助患者取仰卧位,用头膜+体膜固定,利用螺旋 CT 在患者平静呼吸状态下实施扫描,扫描的范围为颈 2 至乳腺皱襞下 3 cm,扫描层厚 5 mm,利用 Pinnacle 治疗计划系统勾画左/右侧全乳 PTV 以及瘤床 PTV \pm 左锁骨上下区 PTV 以及可能危及的器官如冠状动脉、肺部、脊髓、心脏等,处方剂量:全乳 40.5 Gy/15f,瘤床区域补量 10 Gy/15f;对于可能危及器官的剂量要求:同侧肺 V20 < 25%,双肺 V < 15%;心脏 V30 < 10%。

1.2.2 心脏损伤评价及 TNM 分期标准 化疗开始直至放疗后 6 个月根据 2017 年制定的 CTCv5.0

版本对放射性心脏损伤的分级标准进行判定^[4]。肿瘤 TNM 分期根据美国癌症联合会(AJCC)乳腺癌 TNM 标准进行判定^[5]。

1.3 观察指标

(1)毒性反应,包括白细胞减少、贫血、腹泻、恶心、呕吐、周围神经毒性、心律失常、脱发、肝损伤、心脏毒性反应。化疗毒性反应等级根据美国癌症研究所在 2009 年公布的常见不良反应事件评价标准 4.0 版分级标准进行判定^[6]。(2)心脏损伤指标:放疗后 6 个月心电图异常情况(窦性心律过缓、窦性心动过速、房性期前收缩、Q-T 间期延长、室性期间收缩、ST-T 异常等);采用超声心动图监测左心射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS);抽取患者空腹静脉血后检测血清酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)、心肌肌钙蛋白 I (CTNI)、脑钠肽(BNP)、天冬氨酸转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、E/A(反映心脏的舒张功能)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以[n (%)]表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者毒性反应比较

两组患者白细胞减少、贫血、恶心、呕吐、脱发、周围神经毒性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组的腹泻、心律失常、心脏毒性反应等级轻于对

对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者毒性反应比较

毒性反应	毒性反应等级				χ^2 值	P 值
	0	1	2	3		
白细胞减少					0.302	0.763
对照组 ($n = 85$)	26	43	10	6		
观察组 ($n = 85$)	25	48	8	4		
贫血					0.849	0.400
对照组 ($n = 85$)	30	44	7	4		
观察组 ($n = 85$)	36	39	6	4		
腹泻					2.800	0.005
对照组 ($n = 85$)	20	46	11	8		
观察组 ($n = 85$)	36	39	6	4		
恶心、呕吐					0.585	0.558
对照组 ($n = 85$)	20	31	20	14		
观察组 ($n = 85$)	18	40	16	11		
周围神经毒性					0.516	0.606
对照组 ($n = 85$)	36	37	7	5		
观察组 ($n = 85$)	38	38	6	3		
心律失常					2.934	0.003
对照组 ($n = 85$)	10	41	24	10		
观察组 ($n = 85$)	18	51	10	6		
脱发					1.464	0.143
对照组 ($n = 85$)	14	32	23	16		
观察组 ($n = 85$)	26	25	20	14		
心脏毒性反应					2.749	0.006
对照组 ($n = 85$)	10	39	22	14		
观察组 ($n = 85$)	30	27	20	8		

2.2 两组患者心脏损伤指标比较

两组患者 CTNI、AST、LDH、CK、LVEF、E/A、LVFS、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组 ECG 异常率少于对照组 ($P < 0.05$),BNP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组的心脏损伤指标对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	对照组 ($n = 85$)	观察组 ($n = 85$)	χ^2/t 值	P 值
ECG 异常	13(15.29)	4(4.71)	5.294	0.021
CTNI (ng/mL)	0.016 ± 0.004	0.015 ± 0.005	1.440	0.152
BNP (pg/ml)	12.33 ± 2.22	10.11 ± 1.69	7.336	0.001
心肌酶谱 (U/L)				
AST	21.36 ± 3.02	20.88 ± 3.69	0.928	0.365
LDH	174.33 ± 26.66	174.69 ± 25.36	0.090	0.928
CK	54.11 ± 5.69	53.99 ± 6.05	0.133	0.894
CK-MB	12.62 ± 2.33	12.36 ± 2.36	0.723	0.471
UCG 参数				
LVEF (%)	66.25 ± 6.55	66.63 ± 6.23	0.388	0.699
LVFS (%)	35.66 ± 3.54	35.95 ± 3.14	0.565	0.573
E/A	1.36 ± 0.20	1.32 ± 1.21	0.301	0.764

3 讨论

随着社会经济水平、人们健康意识的提高及医

疗技术的进步, I ~ II 期乳腺癌疾病的检出率也随之增加,临床一般以乳腺癌改良根治手术为主要的治疗手段。但是美国国立卫生研究院提出对于 I ~ II 期乳腺癌患者实施保乳治疗替代乳腺癌改良根治术,其创伤小,通过辅助放疗干预可达到与根治术相似的生存率,且有良好的美容效果,极大地提高了患者的生存质量^[7-9]。有研究^[10]提出,随着医学技术的提高保乳手术的指征不断放宽,当前适应症为临床 I ~ II 期早期乳腺癌及 III 期(去除炎性乳腺癌外)患者均可实施保乳手术。该项手术的实施对女性外观体形及生活质量有了一定程度的保障,因此受到了越来越多患者及临床医生认可。但也有相关研究^[11]提出,部分化疗药物为生物制剂,本身存在着较大的毒副作用,在治疗过程中可能出现心动过速、低血压、过敏反应性,尤其是对心脏的影响较大。

本研究结果显示,多数患者存在着不同程度地毒性反应,且两组患者腹泻、心律失常、心脏毒性反应比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示两组患者均存在心脏毒性反应,且观察组患者毒性反应程度低 ($P < 0.05$)。原因可能如下:(1)TEC 属于传统化疗方案,EC-T 属于近两年新型的热点治疗方法,从研究中可以看出对照组患者的腹泻率高,发生的原因可能与紫杉醇累积剂量增加导致腹泻发生率增加有关;(2)EC-T 序贯新辅助化疗方法能够为患者预后以及恶性肿瘤化疗提供敏感信息,不仅提高了患者的耐受性且降低了临床分期,为放疗提供了保障,也利于毒性反应的降低;(3)在研究中使用的三种化疗药物主要的毒性反应为胃肠道、骨髓抑制,而且发现 TEC 治疗方案患者白细胞减少、贫血、恶心、呕吐、脱发、周围神经毒性等毒性反应分级略高于 EC-T,原因可能与联合用药相比于序贯用药的剂量密度大,造成了不良反应发生率增加有关^[12]。治疗后心脏功能比较显示,两组患者 ECG 异常率、BNP 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ECG 是最早用于检查心脏受损的方法,BNP 是由心室肌细胞合成以及分泌,其指标高低与心功能有着密切的关系。化疗药物广泛应用于各类浸润性乳腺癌或者伴有临床转移全身散在癌细胞的患者中,是除残余及转移癌细胞的常用手段。紫杉醇及蒽环类化疗药物属于乳腺癌治疗中的有效手段,但是蒽环类药物容易引发心脏毒性反应在临床应用中多受到限制;紫杉醇属于微管蛋白抑制剂,在联合化疗方案中占有重要的地位,但是据临床经验可知该药物也会心脏毒性反应,主要表现为心肌缺血及心律失常;紫杉醇与微血管相结合后会导致其失活,并将细胞分裂加以抑制以达到拮抗肿瘤的作用,但是该药物具有

对心肌细胞膜钙泵抑制作用,继而引发钙积聚而导致心肌损害及心律失常^[13-15]。本研究中,两组患者均有心电图异常反应及 BNP 异常,但是观察组患者心脏损伤程度低($P < 0.05$)。虽然 EC-T 序贯疗法治疗期限延长,但是由于每次用药剂量少,用药的密集度分散,使得毒性反应轻微,患者的接受程度高,利于延续治疗,从研究结果也可以看出引发心脏损伤反应轻微,用药安全性高。

综上所述,在接受放疗干预的基础上,EC-T 序贯疗法能够充分发挥药物的优势,减轻心脏的损害,且能避免联合足量用药增加的毒性反应,保证了治疗的顺利进行。

参考文献

[1] Xu BH, Shao ZM, Wang S, *et al.* Treatment patterns for adjuvant docetaxel-based chemotherapy in early-stage breast cancer in China: A pooled retrospective analysis of four observational studies [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018, 30(3): 327 - 339.

[2] 于福壮, 韩鸿福, 郝建萍, 等. II、III 期左侧乳腺癌根治术后序贯中药联合调强放疗疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(6): 650 - 654.

[3] 江泽飞, 李健斌. 乳腺癌诊疗指南和临床实践历程 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(2): 85 - 90.

[4] 河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队, 刘真真, 闫敏, 等. 河南省肿瘤医院临床早期乳腺癌辅助化疗专家共识 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(24): 1838 - 1842.

[5] 薛卫成. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统(第 7 版) [J]. *诊断病理学杂志*, 2010, 17(4): 241 - 244.

[6] 秦燕, 赵凤仪, 周钰, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合利妥昔单抗方案治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效和安全性的初步分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(12): 1034 - 1039.

[7] 王青峰, 李金田, 吕敏, 等. 乳腺癌术后应用 ACT 序贯方案/TAC 联合方案辅助化疗的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(7): 640 - 643.

[8] 葛述科, 孙嘉亿, 高伟, 等. EC 序贯 T 化疗对 I、II 期乳腺癌保乳术后患者的疗效及 Ang-2, VEGF 水平的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(9): 1400 - 1402.

[9] 王希佳, 王刚. UGT2B7-161 基因多态性预测接受 EC-TH 方案辅助化疗 HER-2 阳性乳腺癌患者心脏毒性风险的价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(1): 20 - 25.

[10] 秦雪. EC→T 序贯疗法与 TEC 方案用于乳腺癌治疗的临床观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2): 197 - 200.

[11] Fountzilias E, Koliou GA, Zagouri F, *et al.* The clinical impact of adjuvant dose-dense sequential chemotherapy (dds-CT) in patients with high-risk operable breast cancer (BC): Pooled analysis of 6 clinical trials [J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(5): 66.

[12] 汤伟忠. EC-T 新辅助化疗方案治疗 II、III 期乳腺癌的近期疗效 [J]. *江苏医药*, 2019, 45(1): 51 - 53.

[13] 肖琪, 孟垒, 何俊峰, 等. I ~ II 期乳腺癌患者行保乳术与改良根治术后预后及局部区域复发相关因素的分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(11): 1397 - 1406.

[14] 李彬, 王吉明, 马玉平. 曲妥珠单抗联合化疗序贯放疗对乳腺癌改良根治术患者的临床疗效及早期心脏毒性事件的影响 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(2): 128 - 130.

[15] 王松, 何津祥, 李兴川. 胸部肿瘤放射性心脏损伤的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 457 - 463.

(收稿日期: 2022 - 01 - 03

修回日期: 2022 - 02 - 27)

(上接第 745 页)

[9] Cao Y, Ke S, Gu J, *et al.* The value of haematological parameters and tumour markers in the prediction of intestinal obstruction in 1474 Chinese colorectal cancer patients [J]. *Dis Markers*, 2020, 14(20): 8860328.

[10] Koisser K. Palliative viszeralkirurgie bei maligner dünndarmobstruktion nach kolorektalem karzinom palliative surgery of malignant small bowel obstruction after colorectal cancer [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2019, 169(15 - 16): 381 - 386.

[11] Cao Y, Deng S, Gu J, *et al.* Clinical effectiveness of endoscopic stent placement in treatment of acute intestinal obstruction caused by colorectal cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 19(25): 5350 - 5355.

[12] Kulikov EP, Kaminsky YD, Klevtsova SV, *et al.* Profilaktika nesostoiatel'nosti shvov kolorektalnogo anastomoza u bol'nykh rakom priamo kishki [Prevention of colorectal anastomotic leakage in patients with rectal cancer] [J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2019, 10(11): 64 - 68.

[13] 张迎泽, 宋国权, 王茂龙. 直肠癌术后吻合口瘘的研究进展 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(1): 140 - 144.

[14] 黄帝, 许新才, 郭杨超. 老年直肠癌术后吻合口瘘的影响因素分

析 [J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(4): 395 - 398.

[15] 徐怀文. 术中结肠灌洗在直肠癌伴梗阻行 I 期 Dixon 根治术中的临床应用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

[16] Niu JW, Ning W, Zhou L, *et al.* Application of preventive flap-placement of terminal ileostomy in laparoscopic radical resection of low rectal cancer [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(10): 750 - 753.

[17] Cheng Z, Dong S, Bi D, *et al.* Early Versus Late Preventive Ileostomy Closure Following Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(1): 128 - 137.

[18] 肖建国. 预防性末端回肠造瘘降低腹腔镜直肠癌根治术后吻合口瘘发生率的临床价值分析 [J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(5): 5 - 6.

[19] da-Fonseca LM, Buzatti KCLR, Castro LL, *et al.* Factors preventing restoration of bowel continuity in patients with rectal cancer submitted to anterior rectal resection and protective ileostomy [J]. *Rev Col Bras Cir*, 2019, 45(6): e1998.

(收稿日期: 2022 - 01 - 09

修回日期: 2022 - 03 - 07)