

- SCC - Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112 (1): 119 - 125
 - 7 努尔满古力·肉孜, 玛依努尔·尼牙孜. 鳞状上皮细胞癌抗原与宫颈癌患者血清相关性及其临床意义[J]. 新疆医学, 2014, 44: 13 - 16
 - 8 温耀兰, 张铁清. 术前血清 SCCA 水平与宫颈鳞癌生物学行为的关系[J]. 医学理论与实践, 2013, 26 (21): 2813 - 2815
 - 9 Wang W, Jia HL, Huang JM, *et al.* Identification of biomarkers for lymph node metastasis in early - stage cervical cancer by tissue - based proteomics[J]. Br J Cancer. 2014, 110 (7): 1748 - 1758
 - 10 段传菊, 张虹. 早期宫颈鳞癌患者盆腔淋巴结转移的相关因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23 (11): 860 - 863
 - 11 李秀芳, 马媛, 林立红, 等. 宫颈癌淋巴结转移风险的临床及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (10): 1424 - 1427
 - 12 Bedkowska GE, Lawicki S, Szmitkowski M. New tumour markers useful in diagnostics and monitoring of cervical cancer[J]. Przegl Lek, 2007, 64 (12): 1022 - 1027
- (收稿日期: 2016 - 03 - 15)
(修回日期: 2016 - 03 - 28)

三阴性乳腺癌患者化疗诱发中性粒细胞减少症对预后的影响

周彦君 陆肖玮

摘要 **目的** 评估三阴性乳腺癌患者引起化疗诱导粒细胞减少症对预后的影响。**方法** 回顾性研究笔者医院接受环磷酰胺联合表柔比星 4 周期序贯多西他赛 4 周期 (EC × 4 - T × 4) 方案化疗 117 例三阴性乳腺癌患者数据。按照中性粒细胞减少症程度分组, 无中性粒细胞减少 (中性粒细胞计数 $\geq 2.0 \times 10^9/L$) 为 1 组、轻度中性粒细胞减少 [$(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/L$] 为 2 组、重度中性粒细胞减少 ($< 0.9 \times 10^9/L$) 为 3 组。**结果** 各组临床病理特征比较, 差异无统计学意义, 比较 1 组与 2 组总生存时间差异有统计学意义 ($P = 0.000$), 1 组与 3 组总生存时间差异有统计学意义 ($P = 0.022$)。单因素分析中, 病理 T 分期、N 分期、Ki - 67、脉管癌栓及中性粒细胞减少症是影响 OS 的因素 ($P = 0.002$ 、 $P = 0.000$ 、 $P = 0.021$ 、 $P = 0.004$ 、 $P < 0.05$)。在多因素分析中, 轻度粒细胞减少症死亡风险比为 0.581 (95% CI: 0.546 ~ 0.785, $P = 0.005$), 重度粒细胞减少症死亡风险比为 0.623 (95% CI: 0.612 ~ 0.798, $P = 0.005$)。**结论** 中性粒细胞减少症提示患者预后较好, 可能是化疗有效性的表现。

关键词 乳腺癌 化疗 中性粒细胞减少症 预后

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.034

Effect of Chemotherapy - induced Neutropenia in the Prognosis in Triple Negative Breast Cancer Patients. Zhou Yanjun, Lu Xiaowei. Department of The Breast, Wuxi Hospital for Maternal and Child Health Center, Jiangsu 214000, China

Abstract **Objective** To assess the association between chemotherapy - induced neutropenia and increased survival in triple negative breast cancer patients. **Methods** Data from a retrospective survey for triple negative breast cancer patients in our hospital were reviewed. 117 patients who had been treated with four cycles of cyclophosphamide plus epirubicin, and four cycles of doctaxel (EC × 4 - T × 4) were studied. The patients were divided into three group according to their degree of neutropenia, group 1 was with absent neutropenia (the count of neutrophils $\geq 2.0 \times 10^9/L$), group 2 was with mild neutropenia [$(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/L$], group 3 was with severe neutropenia ($< 0.9 \times 10^9/L$). **Results** The clinical and pathologic features in three groups had no statistical difference. In univariate analysis, the T classification, N classification, Ki - 67, vascular tumor emboli and neutropenia significantly effected OS ($P = 0.002$, $P = 0.000$, $P = 0.021$, $P = 0.004$, $P < 0.05$). In multivariate analysis, hazard ratios of death were 0.581 (95% CI: 0.546 - 0.785; $P = 0.005$) for patients with mild neutropenia, and 0.623 (95% CI: 0.612 - 0.798; $P = 0.005$) for those with severe neutropenia. **Conclusion** Neutropenia occurring in triple negative breast cancer patients predicted good prognosis, It may be the biomarker of chemotherapy efficacy.

Key words Breast; cancer; Chemotherapy; neutropenia; Prognosis

作者单位: 214000 无锡市妇幼保健院乳腺科

通讯作者: 陆肖玮, 电子信箱: wxluxiaowei@126.com

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TN-BC)是指癌组织免疫组织化学检查提示雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和原癌基因 Her-2 均为阴性的乳腺癌,其特点为侵袭性强,远处转移风险较高,内脏转移概率较骨转移概率高,脑转移概率也高,三阴性乳腺癌的远处转移风险在3年时达到高峰,之后可能会有所下降、除化疗外尚无其他有效的全身治疗措施、预后较差,死亡风险较高。由于TNBC是一组异质性很大的疾病,化疗方案及剂量的有效性也存在极大差异,在术后的TNBC患者,尚乏用于评估化疗有效性的指标,无法即时了解化疗疗效。目前已有研究表明,化疗诱导的中性粒细胞减少症可能与良好的预后相关^[1]。本回顾性研究针对TNBC乳腺癌患者,接受AC×4-T×4方案化疗,评估化疗诱发中性粒细胞减少症与预后的关系。

材料及方法

1. 研究对象:研究人群为2008年1月~2014年1月间无锡市妇幼保健院确诊的原发性三阴性乳腺癌女性患者117例。中位年龄为49(28~74)岁。免疫组化法测ER、PR、HER-2。ER或PR阳性:≥1%肿瘤细胞核着色,HER-2(+++):>30%的浸润性癌细胞呈强且完整的细胞膜棕褐着色。FISH法测HER-2基因有扩增为阳性。ER、PR及HER-2三者均阴性定义为三阴性乳腺癌。排除标准: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化疗者;接受过放疗及内分泌治疗者;肿瘤患者生存质量评分(Karnofsky评分)<70分。

2. 治疗方案:患者均接受乳腺癌改良根治术,术后接受EC×4-T×4方案化疗(EPI 100mg/m²+CTX 600mg/m²,第1天,每21天1次,共4个周期;DOC 100mg/m²第1天,每21天1次,共4个周期)。重组人粒细胞集落刺激因子的使用指征为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度中性粒细胞减少症及发热性粒细胞减少症,无预防性升白治疗。中性粒细胞数恢复到 $1.5 \times 10^9/L$,或其他血细胞达到正常水平后进行化疗。化疗后出现Ⅳ度或Ⅲ度骨髓抑制的患者于下程化疗时将减量化疗。经过治疗患者能耐受毒性不良反应或毒性不良反应不危及生命(如脱发),不改变化疗方案及剂量。一个方案一次剂量下调20%~25%,如果连续下调2个剂量水平患者仍不能耐受化疗,停止该方案化疗。原发肿瘤直径≥5cm或腋窝淋巴结转移数目≥4个

的患者在术后辅助化疗结束接受放疗,1~3个腋窝淋巴结转移患者建议放疗。75例患者接受了放疗,42例患者未接受放疗。照射总剂量为45~50Gy,18~25次,放射源为⁶⁰Co伽马射线或高能X射线。放化疗结束后,患者2年内每3个月复查1次,2~5年内每半年复查1次,5年以后每年复查1次。复查包括临床体格检查、肝肾功能、肿瘤标志物、胸部X线片、腹部B超等,有必要时加行全身骨显像,头颅CT或MRI。

3. 毒性不良反应评价方法:血常规、肝功能在每次化疗前1天及化疗后第3天、第7天检测。造血系统毒性:包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症,血小板减少症及贫血,按照WHO常见抗癌药物不良反应分级标准进行分级:中性粒细胞减少症按照中性粒细胞数分为:0度为 $\geq 2.0 \times 10^9/L$,Ⅰ度为 $(1.5 \sim 1.9) \times 10^9/L$,Ⅱ度为 $(1.0 \sim 1.4) \times 10^9/L$,Ⅲ度为 $(0.5 \sim 0.9) \times 10^9/L$,Ⅳ度为 $<0.5 \times 10^9/L$ 。本研究将患者分为3组:无中性粒细胞减少(0度)为1组、轻度(Ⅰ~Ⅱ度)为2组,重度(Ⅲ~Ⅳ度)为3组。非造血系统毒性主要观察胃肠道毒性反应,包括恶心、呕吐、腹泻等。为了避免不同时期检测中性粒细胞数量引起的偏差,记录环磷酰胺、表柔比星方案中性粒细胞最低值为分组依据。

4. 统计学方法:剂量强度(dose intensity, DI)按照给予总剂量除以给药持续时间计算。相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)按照实际剂量强度与理论剂量强度比值计算。中性粒细胞减少症与临床病理参数的相关关系用 χ^2 检验或精确Fisher检测评估。总生存时间(overall survival, OS)自实施手术治疗开始计算。3组患者的生存曲线使用Kaplan-Meier方法绘制,使用Log-rank检测比较。临床病理参数对OS的影响使用单因素变量分析,对单因素变量分析具有统计学差异的临床病理参数进行多因素变量分析,多因素变量分析使用Cox风险回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床病理特征:2005年1月~2014年1月间在无锡市妇幼保健院确诊、治疗并有随访的三阴性乳腺癌女性患者117例。中位年龄为49(28~74)岁。患者均为单侧乳腺癌。其中,Ⅰ期患者1例(0.8%),Ⅱ_A期有6例(5.1%),Ⅱ_B期38例(32.5%),Ⅲ_A期36例(30.8%),Ⅲ_B期6例(5.1%),Ⅲ_C期30例(25.6%)。1组患者26例,2

组患者 60 例,3 组患者 31 例。各组患者临床病理特征见表 1。

表 1 化疗诱发中性粒细胞减少症相关临床病理因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤学特征	患者人数[<i>n</i> (%)]	1 组	2 组	3 组	χ^2	<i>P</i>
<i>n</i>		26	60	31	0.288	0.866
年龄(岁)					0.288	0.866
≤50	88(75.2)	20	48	20		
>50	29(24.8)	6	15	8		
体重指数(kg/m ²)					0.624	0.732
<25	45(38.5)	11	21	13		
≥25	72(61.5)	15	39	18		
家族史					0.333	1.000
乳腺癌家族史	7(6.0)	1	3	3		
其他肿瘤家族史	15(12.8)	2	7	6		
病理类型					0.584	0.868
浸润性导管癌	111(94.8)	24	57	30		
浸润性小叶癌及其他类型	6(5.1)	2	3	1		
组织学分级					1.336	0.727
I	2(1.7)	1	1	0		
II ~ III	115(98.3)	25	49	31		
病理 T 分期					1.333	0.589
T ₁₋₂	106(90.6)	25	54	27		
T ₃₋₄	11(9.4)	1	6	4		
病理 N 分期					0.226	1.000
N ₀	10(8.5)	2	5	3		
N ₁ ~ N ₃	107(91.5)	24	55	28		
Ki-67 状态					1.016	0.602
阳性	85(72.6)	18	46	21		
阴性	32(27.4)	8	14	10		
p53					3.980	0.137
阳性	42(35.9)	6	21	15		
阴性	75(64.1)	20	39	16		
VEGF					2.693	0.261
阳性	92(78.6)	18	47	27		
阴性	25(21.4)	8	13	4		
脉管癌栓					0.137	0.937
有	43(36.8)	9	23	11		
无	74(63.2)	17	37	20		
RDI					5.655	0.059
0.7 ~ 0.9	73(62.4)	19	40	14		
>0.9	44(37.6)	7	20	17		

2.3 组患者总生存比较:患者随访截止到 2015 年 12 月。中位随访时间为 70(12 ~ 98)个月。总体患者中位 OS 为 66.0(95% CI:41.39 ~ 90.61)个月。1 组患者中位 OS 为 45.0(95% CI:35.53 ~ 54.47)个月。2 组患者中位 OS 为 91.0(95% CI:57.44 ~

124.56)个月。3 组患者中位 OS 为 73.0(95% CI:24.25 ~ 121.75)个月。5 年生存率,1 组为 21.8% ,2 组为 65.8% ,3 组为 55.0%。1 组与 2 组 OS 生存曲线比较,差异有统计学意义(*P* = 0.000) ,1 组与 3 组 OS 生存曲线比较,差异有统计学意义(*P* = 0.022) ,2

组与3组OS生存曲线比较,差异无统计学意义($P=0.853$)。3组患者总生存曲线见图1。

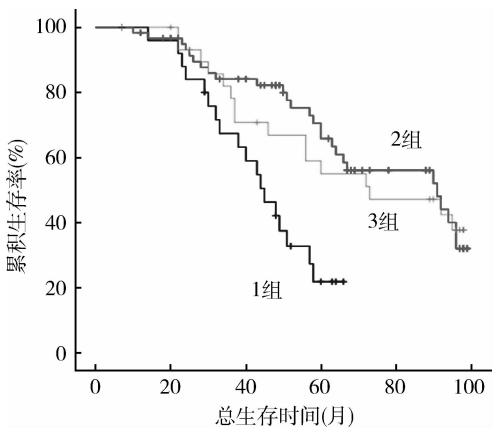


图1 3组间患者的生存曲线比较

3. 影响 OS 的临床病理因素的单因素分析:肿瘤的 T 分期、N 分期、Ki-67、脉管癌栓、中性粒细胞减少症对 OS 有影响,差异有统计学意义($P=0.002$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.021$ 、 $P=0.004$ 、2组 vs 1组 $P=0.000$ 、3组 vs 1组 $P=0.022$),详见表2。

4. 影响 OS 的临床病理因素的多因素分析:肿瘤的 T 分期、N 分期、Ki-67 及脉管癌栓作为危险因素,对 OS 有影响。病理 T 分期死亡风险比为 1.567(95% CI:1.560~5.844, $P=0.004$);病理 N 分期死亡风险比为 1.213(95% CI:1.343~2.459, $P=0.003$);Ki-67 死亡风险比 1.730(95% CI:1.376~2.173, $P=0.023$);脉管癌栓死亡风险比 2.213(95% CI:2.195~6.274, $P=0.001$)。中性粒细胞减少症作为保护因素,对 OS 有影响,轻度粒细胞减少症死亡风险比为 0.581(95% CI:0.546~0.785, $P=0.005$),重度粒细胞减少症死亡风险比为 0.623(95% CI:0.612~0.798, $P=0.005$),详见表3。

讨 论

笔者医院乳腺癌患者中 TNBC 占 10% 左右。TNBC 常表现为年轻患者多,组织学分级高,原发肿瘤较大,腋窝淋巴结转移较多,分期较晚,前3年内早期复发风险高,远处转移常见,肺、脑转移率高,病情进展快,治疗有限,临床预后差。TNBC 全身治疗方式只有化疗,因此评估患者化疗疗效十分重要。在新辅助化疗中,可根据乳腺癌肿瘤缩小程度等相关指标来判断患者对化疗药物的敏感度。但对于乳腺癌术后辅助化疗的患者,目前除了生存时间,还无法知道辅

表2 总生存与临床病理特征的单因素分析

肿瘤学特征	OS(月)	P
年龄(岁)		0.599
≤50	64	
>50	67	
体重指数(kg/m ²)		0.404
<25	67	
≥25	64	
家族史		0.472
乳腺癌家族史	63	
其他肿瘤家族史	67	
病理类型		0.517
浸润性导管癌	64	
浸润性小叶癌及其他类型	67	
组织学分级		0.615
I	68	
II~III	62	
病理 T 分期		0.002
T ₁₋₂	69	
T ₃₋₄	25	
病理 N 分期		0.000
N ₀	71	
N ₁ ~N ₃	34	
Ki-67 状态		0.021
阳性	39	
阴性	68	
p53		0.055
阳性	59	
阴性	68	
VEGF		0.050
阳性	58	
阴性	71	
脉管癌栓		0.004
有	30	
无	69	
RDI		0.370
0.7~0.9	65	
>0.9	68	
中性粒细胞减少症		
2组 vs 1组	91 vs 45	0.000
3组 vs 1组	73 vs 45	0.022

表3 临床病理特征与 OS 关系的多因素分析

临床病理特征	β	HR(95% CI)	P
T 分期			
T ₃₋₄ vs T ₁₋₂	1.567	1.560~5.844	0.004
N 分期			
N ₁₋₃ vs N ₀	1.213	1.343~2.459	0.003
Ki-67			
阳性 vs 阴性	1.730	1.376~2.173	0.023
脉管癌栓 有 vs 无	2.213	2.195~6.274	0.001
中性粒细胞减少症			
2组 vs 1组	0.581	0.546~0.785	0.005
3组 vs 1组	0.623	0.612~0.798	0.005

助化疗是否有效。因此临床亟需找出辅助化疗疗效预测因子,以指导化疗方案及剂量的选择。本研究发现,接受蒽环序贯多西他赛方案化疗期间出现中性粒细胞减少症的 TNBC 患者生存率改善,化疗诱导中性粒细胞减少症可能是化疗药物敏感度及化疗疗效的标志。

一系列的报道表明,无论接受辅助化疗还是新辅助化疗,出现中性粒细胞减少症的乳腺癌患者预后较好。本次研究也得到了相似的结论,无中性粒细胞减少症的患者(1 组)占总患者的 22.2%,轻度中性粒细胞减少症的患者(2 组)占 51.3%,重度中性粒细胞减少症的患者(3 组)占 26.5%。5 年生存率,1 组为 21.8%,2 组为 65.8%,3 组为 55.0%^[1,2]。2 组患者 OS 较 1 组患者 OS 延长($P=0.000$),3 组患者 OS 较 1 组患者 OS 延长($P=0.022$),2 组与 3 组 OS 差异无统计学意义($P=0.853$)。也就是说,出现中性粒细胞减少症的患者 OS 延长,但重度中性粒细胞减少对生存的影响并不优于轻度中性粒细胞减少。进一步分析临床病理参数对 OS 的影响。单因素分析发现,传统的预后预测指标如肿瘤的 T 分期、N 分期、Ki-67、脉管癌栓对 OS 有影响($P=0.002$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.021$ 、 $P=0.004$)。中性粒细胞减少症也对 OS 有影响(2 组 vs 1 组 $P=0.000$ 、3 组 vs 1 组 $P=0.022$)。对单因素变量分析差异有统计学意义的临床病理参数进行多因素变量分析后,肿瘤的 T 分期、N 分期、Ki-67 及脉管癌栓作为危险因素,对 OS 有影响。中性粒细胞减少症作为保护因素,对 OS 有影响,轻度粒细胞减少症死亡风险比为 0.581 (95% CI: 0.546~0.785, $P=0.005$),重度粒细胞减少症死亡风险比为 0.623 (95% CI: 0.612~0.798, $P=0.005$)。证明化疗期间出现中性粒细胞减少症的 TNBC 患者生存率改善。不但乳腺癌化疗研究中发现这种现象,在其他癌症化疗研究中也发现,中性粒细胞减少均预示着良好的预后^[3,4]。

研究人员对化疗诱导中性粒细胞减少症患者生存率改善的机制进行了推测。第一,由于 TNBC 是一类异质性极大的疾病,依据传统的体表面积为基础的化疗剂量计算,并不一定能在每例患者身上获得成功^[5]。一些患者接受了过度治疗,增加了不必要的不良反应,另一些患者则治疗不足,造成疾病的复发或转移^[6]。因此产生了化疗药物生物有效剂量(biological effective dose)、毒性调整剂量(toxicity-adjusted dose, TAD)等概念^[7]。本研究也得出相似结论,

化疗诱导中性粒细胞减少症可改善预后,但重度中性粒细胞减少对生存的影响并不优于轻度中性粒细胞减少。化疗诱导中性粒细胞减少症可用于化疗有效性评估及化疗剂量调整,即根据药物毒性反应确定药物生物有效剂量,优化药物剂量,实现剂量个体化,提高疗效。

研究显示,中性粒细胞减少症可能是药物生物活性的潜在预测因子^[8]。抗肿瘤药物对肿瘤细胞的作用受药代动力学因素影响,包括药物在体内分布、代谢及清除,这些因素也作用于正常细胞^[9]。患者外周血的白细胞与肿瘤细胞有一定的基因同源性及相似的遗传多态性,可能存在相似的药代动力学过程。本项研究中,化疗诱导中性粒细胞减少症可改善预后,可能是化疗药物敏感、化疗有效的表现。

研究人员进一步研究了中性粒细胞在肿瘤发生发展的作用发现,一方面,中性粒细胞促进肿瘤的增殖、迁移、浸润、转移;加速血管生成及抑制免疫^[10-13]。Yan 等^[14]在乳腺癌小鼠上观察到,在肿瘤细胞到达肺之前,已有大量中性粒细胞浸润,中性粒细胞释放促炎性细胞因子及基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)促进血管生成。中性粒细胞减少使肿瘤内 CD8⁺ T 细胞激活,使肿瘤生长减慢。中性粒细胞释放精氨酸酶 1(arginase 1)以抑制 T 细胞功能。另一方面,肿瘤组织使中性粒细胞凋亡受抑制、促中性粒细胞生长因子释放增加,使中性粒细胞寿命延长^[15]。Queen 等^[11]发现乳腺癌细胞产生粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF),刺激中性粒细胞释放抑瘤素 M(oncostatin M),抑瘤素 M 可促进血管生成,使乳腺癌细胞浸润能力提高。因此,化疗诱导中性粒细胞减少可能可以阻断中性粒细胞与肿瘤细胞存在密切的交互关系,从而改善预后。

本研究由于入组患者人数有限,应在扩大患者人数后进一步做界标性分析,以明确化疗诱导中性粒细胞减少症是否的确是良好预后的预测因素。总之,中性粒细胞减少在肿瘤的发生、发展中起到重要的作用,中性粒细胞减少症可能反映了化疗的有效性,提示较好的预后。使用毒性效应作为剂量计算标准可能使一些患者受益,作为个体化治疗药物剂量定量标准,进一步改善预后。

(转第 96 页)

确 ACTN4 对胃癌细胞侵袭转移的影响,笔者沉默了胃癌细胞株中 ACTN4 的表达检测 SGC7901 细胞侵袭和迁移能力的变化。结果发现沉默 ACTN4 的表达后,细胞的侵袭及转移能力明显减弱,为明确胃癌侵袭转移的机制提供理论依据。综上所述,本研究利用 RNA 干扰技术沉默胃癌 SGC7901 细胞中 ACTN4 的表达,通过 Transwell 实验观察到 ACTN4 沉默可以抑制胃癌细胞的迁移与侵袭能力,说明 ACTN4 在胃癌转移中发挥着至关重要的作用。为 ACTN4 在胃癌进展中的分子机制的研究提供了一定的前期基础,为临床上胃癌的预后判定、靶向治疗提供了新的思路。

参考文献

- 1 Xie QP, Xiang C, Wang G, *et al.* MACC1 upregulation promotes gastric cancer tumor cell metastasis and predicts a poor prognosis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17 (5): 361 – 366
- 2 Gao Y, Li G, Sun L, *et al.* ACTN4 and the pathways associated with cell motility and adhesion contribute to the process of lung cancer metastasis to the brain[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 277
- 3 Honda K. The biological role of actinin – 4 (ACTN4) in malignant phenotypes of cancer[J]. Cell Biosci, 2015, 5: 41
- 4 Honda K, Yamada T, Endo R, *et al.* Actinin – 4, a novel actin – bundling protein associated with cell motility and cancer invasion[J].

J Cell Biol, 1998, 140 (6): 1383 – 1393

- 5 Hatoh T, Maeda T, Takeuchi K, *et al.* Domain 5 of high molecular weight kininogen inhibits collagen – mediated cancer cell adhesion and invasion in association with alpha – actinin – 4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427 (3): 497 – 502
- 6 Yamada S, Yanamoto S, Yoshida H, *et al.* RNAi – mediated down – regulation of alpha – actinin – 4 decreases invasion potential in oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010, 39 (1): 61 – 67
- 7 Agarwal N, Adhikari AS, Iyer SV, *et al.* MTBP suppresses cell migration and filopodia formation by inhibiting ACTN4[J]. Oncogene, 2013, 32 (4): 462 – 470
- 8 Bolshakova A, Petukhova O, Turoverova L, *et al.* Extra – cellular matrix proteins induce re – distribution of alpha – actinin – 1 and alpha – actinin – 4 in A431 cells[J]. Cell Biol Int, 2007, 31 (4): 360 – 365
- 9 Downey C, Craig DH, Basson MD. Isoform – specific modulation of pressure – stimulated cancer cell proliferation and adhesion by alpha – actinin[J]. Am J Surg, 2011, 202 (5): 520 – 523
- 10 Yoshii H, Ito K, Asano T, *et al.* Increased expression of alpha – actinin – 4 is associated with unfavorable pathological features and invasiveness of bladder cancer[J]. Oncol Rep, 2013, 30 (3): 1073 – 1080

(收稿日期:2016 – 05 – 07)

(修回日期:2016 – 05 – 19)

(接第 129 页)

参考文献

- 1 Han Y, Yu Z, Wen S, *et al.* Prognostic value of chemotherapy – induced neutropenia in early – stage breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(2):483 – 490
- 2 Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, *et al.* Prognostic significance of neutropenia on day one of anthracycline – based neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer[J]. Oncology, 2010, 78(3 – 4): 213 – 219
- 3 Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials[J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(3):200 – 207
- 4 Shen M, Hu P, Donskov F, *et al.* Tumor – associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta – analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e98259
- 5 Gao B, Klumpen HJ, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs [J]. Exp Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(10):1307 – 1319
- 6 Noronha V. Adjuvant docetaxel for node – positive breast cancer[J]. New En J Med, 2005, 353(9):2302 – 2313
- 7 Maio MD, Gridelli C, Gallo C, *et al.* Chemotherapy – induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non – small – cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(9):669 – 677
- 8 Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, *et al.* NADIR: A non – interventional study on the prophylaxis of chemotherapy – induced neutropenia using lipedfilgrastim – first interim analysis [J]. Oncol Res Treat,

2015, 38(5):221 – 229

- 9 Sandström M, Lindman H, Nygren P, *et al.* Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil – epirubicin – cyclophosphamide regimen in breast cancer patients[J]. Cancer Chemothe Pharmacol, 2006, 58(58):143 – 156
- 10 Tazzyman S, Barry ST, Ashton S, *et al.* Inhibition of neutrophil infiltration into A549 lung tumors in vitro and in vivo using a CXCR2 – specific antagonist is associated with reduced tumor growth [J]. Int J Cancer, 2011, 129(4):847 – 858
- 11 Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, *et al.* Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression[J]. Cancer Res, 2005, 65(19):8896 – 8904
- 12 Spicer JD, McDonald B, Cools – Lartigue J J, *et al.* Neutrophils promote liver metastasis via Mac – 1 – mediated interactions with circulating tumor cells[J]. Cancer Res, 2012, 72(16):3919 – 3927
- 13 Strell C, Lang K, Niggemann B, *et al.* Neutrophil granulocytes promote the migratory activity of MDA – MB – 468 human breast carcinoma cells via ICAM – 1[J]. Ex Cell Res, 2010, 316(1):138 – 138
- 14 Yan HH, Pickup MY, Gorska AE, *et al.* Gr – 1⁺ CD11b⁺ myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung[J]. Cancer Res, 2010, 70(15):6139 – 6149
- 15 Wu Y, Zhao Q, Peng C, *et al.* Neutrophils promote motility of cancer cells via a hyaluronan – mediated TLR4/PI3K activation loop[J]. J Pathol, 2011, 225(3):438 – 447

(收稿日期:2016 – 04 – 25)

(修回日期:2016 – 05 – 08)