

沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的疗效分析

Effect of GP Combination with Thalidomide in Treatment for Advanced Breast Cancer

MA Shou-cheng, QIAO Hui, YANG Tian-ning, et al.

马守成, 乔慧, 杨天宁, 田宝宏, 段玲, 赵达
(兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: [目的] 探讨沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效。 [方法] 将 70 例晚期乳腺癌患者随机分为观察组和对照组, 对照组给予 GP 方案(吉西他滨+顺铂)化疗, 观察组在对照组的基础上加用沙利度胺, 治疗至少 2 个周期。比较两组 2 个月后的临床疗效、不良反应以及生活质量。 [结果] 观察组总有效率为 57.1%, 对照组为 31.4%, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 3 年生存率与对照组有统计学差异 ($P < 0.05$)。观察组胃肠道反应明显低于对照组 ($P < 0.05$)。骨髓抑制、沙利度胺的不良反应发生率两组无明显差异 ($P > 0.05$)。观察组化疗后在躯体功能、角色功能、情绪功能、物理症状以及整体健康状况方面与对照组相比差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。 [结论] 沙利度胺联合化疗对晚期乳腺癌的疗效明显优于单纯化疗, 能减轻患者的胃肠道反应, 提高患者的生活质量。

关键词: 沙利度胺; 乳腺肿瘤; 疗效
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2016)06-0518-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.06.B017

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 近年来其发病率逐年升高且趋于年轻化。对于晚期的乳腺癌患者已经失去了手术治疗的机会, 化疗是降低肿瘤风险、提高患者生存率的重要方法。近年研究认为, 肿瘤复发和转移的重要依赖因素就是血管。新生血管形成之后, 加快了肿瘤的扩散和转移^[1]。因此, 血管新生与实体瘤的生长、浸润、转移及预后密切相关, 这为肿瘤的治疗提供了新的思路。沙利度胺(thalidomide, 反应停)是一种血管生成抑制剂, 抑制诱导新生血管形成, 作用机制可能与抑制血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等有关^[2]。本研究旨在探讨沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 3 月至 2012 年 1 月兰州大学第一医院收治 70 例晚期乳腺癌患者, 均为女性浸润性导管癌患者, 年龄 31~69 岁, 中位年龄 55 岁, 均经组织学或细胞学证实, 既往未使用

过吉西他滨及顺铂, 血常规、肝肾功能、心电图正常, 无精神病史, 预计生存期大于 3 个月, ECOG 评分 ≤ 2 分, 至少有一个可测量病灶, 签署知情同意书。将 70 例患者采用随机数字表法随机分为观察组和对照组。两组患者的一般情况经统计学比较无显著性差异 ($P > 0.05$) (Table 1)。

Table 1 Comparison of general characteristics between the two groups

Characteristics	Observation group	Control group
Age (years)		
Range	31~67	41~69
Median	55	59
ECOG Score		
1	29	29
2	6	6
TNM Stage		
III	15	18
IV	20	17

1.2 方法

对照组: 吉西他滨(GEM)1 000mg/m², 加入 250ml 的氯化钠注射液, 静脉滴注, 第 1、8 天; 顺铂(DDP)30mg/m², 加入 500ml 氯化钠注射液, 静脉滴注, 第 1~3 天。

观察组: 在对照组的基础上加用沙利度胺治疗, 50mg/晚起步, 一周后加至 200mg/晚, 连续给药。两组患者治疗至少 2 个周期。治疗结束后进行相关指标的比较。

1.3 观察指标

疗效判定: 采用 RECIST 评价标准进行疗效判定。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), CR 为全部病灶消失, 至少维持 4 周; PR 为基线病灶最大径总和缩小大于等于 30%, 至少维持 4 周; SD 介于 PR 和 CR 之间; PD 为出现新的病灶或病灶最大径之和增加超过 20%; 有效率 RR = CR 率 + PR 率。

毒副反应: 按 WHO 抗癌药物毒性反应标准分为 0~IV 度。通过对患者血象、胃肠道反应等的观察, 评价患者每个疗

基金项目: 甘肃省青年自然科学基金资助项目(1107RJYA029)
通讯作者: 赵达, 主任医师, 学士; 兰州大学第一医院肿瘤内科, 甘肃省兰州市城关区东岗西路 1 号(730000); E-mail: lijianli_224@163.com
收稿日期: 2015-09-28; **修回日期:** 2015-10-28

程的不良反应程度。

生活质量:所有患者随访1年,采用健康调查简表(SF-36)评价患者的生活质量,该量表包括躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能、情绪功能5个维度,12项物理症状包括心疼痛、呕吐、食欲下降、睡眠紊乱、腹泻、疲劳等。整体生活质量量表评分1~7分,分数越高,表明功能越好。内部一致性Cronbach'a系数为0.875。

生存率:两组患者均随访6~40个月,记录患者的3年生存率。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效及生存率比较

两组患者中均无CR病例,观察组中PR 20例,SD 11例,PD 4例。对照组PR 11例,SD 16例,PD 8例。观察组总有效率为57.1%(20/35),对照组为31.4%(11/35),两组之间有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)(Table 2)。观察组3年生存率为45.7%(16/35),对照组为31.3%(16/35),差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 2 Response rate between the two groups

Groups	N	CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)	P
Observation group	35	0	20	11	4	57.1	0.023
Control group	35	0	11	16	8	31.4	

2.2 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应主要为胃肠道反应和骨髓抑制。两组III~IV度胃肠道反应的发生率分别为14.3%和45.7%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组III~IV度骨髓抑制的发生率分别为22.9%和28.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$)(Table 3)。观察组患者未出现深静脉血栓,有2例疲倦、嗜睡,1例出现神经周围病变,不良反应发生率为8.6%(3/35),对照组未有以上反应。

Table 3 Toxicities between the two groups[n(%)]

Toxicities	Grade	Observation group (n=35)	Control group (n=35)	P
Gastrointestinal reaction	I	13(37.1)	5(14.3)	0.12
	II	17(48.6)	14(40.0)	
	III	5(14.3)	13(37.1)	
	IV	0	3(8.6)	
Myelosuppression	I	11(31.4)	10(28.6)	0.25
	II	16(45.7)	15(42.8)	
	III	7(20.0)	9(25.7)	
	IV	1(2.9)	1(2.9)	

2.3 两组患者生活质量比较

观察组化疗后在躯体功能、角色功能、情绪功能、物理症

状以及整体健康状况方面与对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组的社会功能和认知功能差异无统计学意义($P > 0.05$)(Table 4)。

Table 4 Comparison of the life quality between the two groups

Life quality	Observation group (n=35)	Control group (n=35)	P
Physical function	8.41 ± 1.75	6.52 ± 1.31	0.00
Role function	4.85 ± 0.62	4.21 ± 0.35	0.04
Emotional function	7.13 ± 2.51	6.05 ± 2.10	0.02
Cognitive function	4.52 ± 0.38	4.23 ± 0.68	0.21
Social function	2.95 ± 1.62	2.83 ± 1.44	0.34
Physical symptoms	20.13 ± 2.53	16.52 ± 2.69	0.00
Entire health situation	5.12 ± 0.25	4.43 ± 0.87	0.03

3 讨论

乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤,在女性中的发病率较高。据相关报道显示,乳腺癌在我国的发病率占恶性肿瘤的10%左右。近年来,随着B超的广泛应用和人们对自身健康的逐渐重视,乳腺癌的早期诊断率明显提高,但晚期复发、转移性乳腺癌仍然是一个十分突出的临床问题。肿瘤细胞具有诱导血管生成的潜能,血管生成是决定肿瘤大小和局部、远处转移的关键因素^[3],抗血管生成治疗已经成为肿瘤治疗的新靶点。

VEGF是对血管形成具有特异性的生长因子,能够促进乳腺癌肿瘤新生血管生成、瘤管内皮细胞分裂增殖,且特异性较强,能够增加和促进肿瘤的进展和转移;bFGF是一种高度特异的内皮细胞丝裂原,能诱导新血管生成以及促进细胞有丝分裂,bFGF与VEGF对促血管生成具有协同作用^[4];TNF- α 是由单核-巨噬细胞产生的无明显毒性作用的细胞因子,能够直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞,在低剂量时可作为生长因子诱导血管生成,乳腺癌患者血清TNF- α 浓度是明显上升的,升高的TNF- α 可促进肿瘤血管生成。因此,若有一种药物能够抑制VEGF、bFGF、TNF- α ,就能够抑制肿瘤转移。

沙利度胺是一种合成谷氨酸衍生物,1957年在欧洲上市,用于治疗妊娠性呕吐,1961年发现其有致畸作用而被禁用。近几年研究发现,沙利度胺具有抗肿瘤血管生成作用。沙利度胺对多发性骨髓瘤的疗效已经明确,近年来的研究表明沙利度胺对实体瘤也有很好的治疗作用^[3,4]。沙利度胺可以抑制肿瘤和骨髓基质细胞VEGF和bFGF的分泌,从而减少上皮细胞的迁移和粘附,抑制诱导的新生血管形成^[5]。同时沙利度胺可以抑制肿瘤坏死因子的合成,促进肿瘤细胞凋亡^[3]。因此,沙利度胺在引起新生血管退化的同时,可以引起瘤体的消退^[6]。长期应用沙利度胺不但不会使肿瘤患者产生耐药性,而且可使肿瘤处于一种休眠状态,从而持续发挥抗肿瘤进展的效果^[7]。

本研究对 70 例晚期乳腺癌患者应用沙利度胺联合 GP 方案和单纯 GP 方案对照组进行了随机临床研究, 研究发现联合组和对照组的有效率分别为 57.1% 和 31.4%, 两组间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 说明沙利度胺联合 GP 方案可提高晚期乳腺癌治疗的有效率。这与管瑛等^[8]对三阴性乳腺癌的研究结果相一致。

左彩莹的研究显示, 沙利度胺还能减轻乳腺癌化疗患者的胃肠道反应, 且不良反应轻微^[9], 本研究的结果也证实了这一结论。观察组联合沙利度胺后 III~IV 度胃肠道反应的发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但加用沙利度胺后两组骨髓抑制的发生率却没有明显差异 ($P > 0.05$)。说明加用沙利度胺可明显改善乳腺癌患者化疗期间的胃肠道反应, 且安全可靠。

有研究指出, 沙利度胺与 GP 方案具有协同作用, 联合应用能够提高晚期非小细胞肺癌的生活质量^[3]。本研究也证实了这一结论。联用沙利度胺后观察组在躯体功能、角色功能、情绪功能、物理症状以及整体健康状况方面均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明联合应用沙利度胺能提高晚期乳腺癌患者的生活质量, 使患者获益。

综上所述, 对于晚期乳腺癌患者在应用 GP 方案联合化疗的基础上加用沙利度胺, 提高疗效的同时可明显改善患者化疗期间的胃肠道反应, 提高患者的生活质量, 从而为临床上晚期乳腺癌患者的治疗提供更优化的治疗方案选择, 为晚期乳腺癌患者带来更多的福音。

参考文献:

[1] Oz ES, Aydemir E, Fiskin K. DmsO exhibits similar cytotoxicity effects to thalidomide in mouse breast cancer cells [J]. *Oncol Letters*, 2012, 3(4):927-929.

[2] Lin ZH, Jin ZJ. The research progress of thalidomide in the treatment of malignant tumor[J]. *China Pharmaceutical*, 2013, 22 (21):1-3.[林志豪, 金贞姬. 沙利度胺治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中国药业*, 2013, 22(21):1-3.]

[3] Liu F, Meng XL, Wang GH, et al. Thalidomide as maintenance therapy for small cell lung cancer patients without progression free survival (PFS)[J]. *Modern Medical Oncology*,

2012, 20(2):320-322. [刘非, 孟祥玲, 王国华, 等. 沙利度胺维持治疗对小细胞肺癌患者无进展生存期的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(2):320-322.]

- [4] Yang XL, Liu W, Su X, et al. Thalidomide combined with chemotherapy for advanced ovarian cancer patients serum VEGF, bFGF, TNF- α and CA125 levels[J]. *Modern Oncology*, 2012, 20(12):2603-2605. [杨鑫磊, 刘文, 宿星, 等. 沙利度胺联合化疗对晚期卵巢癌患者血清 VEGF、bFGF、TNF- α 及 ca125 水平影响的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(12):2603-2605.]
- [5] Ece simsek, Esra Aydemir, Kayahan, et al. DMsO exhibits similar cytotoxicity effects to thalidomide in mouse breast cancer cellose[J]. *Oncol Ktt*, 2012, 3(4):927-929.
- [6] Huang J. Thalidomide combined with GP regimen for non small cell lung cancer clinical efficacy and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *Southwest Military*, 2012, 14(1):34-35.[黄杰. 沙利度胺联合 GP 方案对非小细胞肺癌的疗效及血清 VEGF 的影响研究[J]. *西南军医*, 2012, 14(1):34-35.]
- [7] Xie N, Peng Y, Wang MQ, et al. Thalidomide combined with chemotherapy in the treatment of lung cancer clinical research progress[J]. *Herald of Medicine*, 2014, 33(8):1059-1062.[谢娜, 彭晔, 王美芹, 等. 沙利度胺联合化学治疗肺癌临床研究进展[J]. *医药导报*, 2014, 33(8):1059-1062.]
- [8] Zan Y, Zhang YB, Wang XJ, et al. Thalidomide combined with platinum based chemotherapy in treatment of triple negative breast cancer with liver metastasis[J]. *Modern Medical Oncology*, 2014, 22 (11):2626-2628. [管瑛, 张寅斌, 王西京, 等. 沙利度胺联合含铂方案治疗三阴性乳腺癌肝转移 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(11):2626-2628.]
- [9] Zuo CY. Thalidomide combined with hydrochloric acid supporting tropisetron on metastatic breast cancer GP nausea and vomiting caused by chemotherapy curative effect observation[J]. *Clinical Research in China*, 2014, 27(12):1491-1493.[左彩莹. 沙利度胺联合盐酸托烷司琼对转移性乳腺癌 GP 方案化疗所致恶心呕吐的疗效观察 [J]. *中国临床研究*, 2014, 27(12):1491-1493.]