

沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期三阴性乳腺癌疗效观察

解 华,刘宏杰,王 玮

[摘要] **目的:**探讨沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效及不良反应。**方法:**对 58 例晚期三阴性乳腺癌随机分为沙利度胺联合 GP 方案组(联合组)和 GP 方案组(化疗组),比较 2 组的疗效、不良反应、肿瘤标志物及病人生存时间。**结果:**联合组有效率 58.62%,高于化疗组的 31.03% ($P < 0.05$),中位生存时间 37 个月,长于化疗组的 32 个月 ($P < 0.05$);肿瘤标志物下降率 65.51%,高于化疗组的 37.93% ($P < 0.05$);胃肠道反应率 13.79%,低于化疗组的 41.38% ($P < 0.05$)。2 组骨髓抑制、便秘的发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),其余不良反应不明显。**结论:**沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期三阴性乳腺癌疗效肯定,不良反应轻,值得临床进一步推广。

[关键词] 乳腺肿瘤;沙利度胺;吉西他滨;顺铂

[中图法分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.07.012

Curative effect of the GP combined with thalidomide in the treatment of advanced triple-negative breast cancer

XIE Hua, LIU Hong-jie, WANG Wei

(Department of Oncology, The People's Hospital of Xuancheng, Xuancheng Anhui 242000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the curative effects and adverse reactions of GP combined with thalidomide in the treatment of advanced triple-negative breast cancer. **Methods:** A total of 58 patients with advanced triple-negative breast cancer were randomly divided into the GP combined with thalidomide group (combination group) and GP group (chemotherapy group) (29 cases each group). The curative effect, adverse reaction, tumor marker and median survival time (MST) between two groups were compared. **Results:** The effective rate in combination group (58.62%) was higher than that in chemotherapy group (31.03%) ($P < 0.05$). The MST in combination group (37 months) was higher than that in chemotherapy group (32 months) ($P < 0.05$). The decline rate of tumor markers in combination group (65.51%) was higher than that in chemotherapy group (37.93%) ($P < 0.05$). The gastrointestinal reaction rate in combination group (13.79%) was lower than that in chemotherapy group (41.38%) ($P < 0.05$). The difference of the incidence rates of the bone marrow depression and constipation between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$), other adverse reactions were not obvious. **Conclusions:** GP combined with thalidomide in treating advanced triple-negative breast cancer is good curative effect and mild adverse reactions, which is worthy of promotion.

[Key words] breast neoplasms; thalidomide; gemcitabine; cisplatin

乳腺癌是世界上女性最常见的恶性肿瘤之一^[1],且发病率逐年升高。随着治疗手段的多样化,如内分泌治疗、靶向治疗的进展,以及病人预防意识的增强,乳腺癌的生存率已得到一定的提高。三阴性乳腺癌(TNBC)为雌激素受体、孕激素受体及人类表皮生长因子受体 2 缺乏表达的一种乳腺癌,具有特殊的生物学行为,其恶性程度高,易复发转移,对内分泌及分子靶向治疗敏感性差,治疗效果欠佳。沙利度胺是一种血管生成抑制剂,能够抑制肿瘤组织血管的增生^[2],可抑制肿瘤的生长与转移,与细胞毒性药物联用,可提高抗肿瘤的疗效。寻找能够提高 TNBC 治疗有效性,且安全性良好的治

疗方法,特别是对术后蒽环类及紫杉类化疗后出现病情进展的晚期病人的治疗,成为临床探索的方向。本文就沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期 TNBC 的临床效果作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月至 2015 年 11 月我院晚期 TNBC 病人 58 例,均经病理学及免疫组织化学检查证实,均为女性;年龄 28~66 岁。美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分 ≤ 2 分;所有病例原发灶均经改良根治术或根治术,术后行 2~8 周期辅助化疗,化疗方案均已使用过蒽环类及紫杉类药物,但未使用过吉西他滨及顺铂。其中浸润性导管癌 51 例,浸润性小叶癌 5 例,其他类型肿瘤 2 例;绝经前 42 例(72.41%),绝经后 16 例(27.59%);

至少有一个可测量病灶评价疗效,预计生存时间 > 3 个月。所有病人的血常规、肝肾功能、心电图均正常,无全身化疗的禁忌证,剔除有血栓病者。将病人随机分为联合组 29 例,化疗组 29 例。截止随访时间为 2016 年 6 月。2 组病人的一般资料均具有可比性。

1.2 方法 化疗组:GP 方案,即吉西他滨(GEM) 1 000 mg/m²,加入 250 mL 的 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,第 1、8 天。顺铂(DDP) 30 mg/m²,加入 500 mL 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,第 1~3 天。联合组:在 GP 方案化疗的基础上同时口服沙利度胺(200 mg,口服,每晚),连续给药,同时口服阿司匹林肠溶片(100 mg,口服,每天)预防深静脉血栓形成。

1.3 疗效及不良反应评价 每治疗 2 周期后进行。

1.3.1 疗效评价 按照 RECIST1.1 标准^[3],近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。有效率(RR)为(CR + PR)/总数 × 100%。

1.3.2 肿瘤标志物 化疗前后监测血肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)水平。所有病例均有精确的 CEA、CA153 的数值,统计 CEA 或 CA153 任何一个数值下降 2 倍以上的发生率,不重复计算。

1.3.3 不良反应 根据 WHO 抗癌药物毒性标准进行判定^[4],主要不良反应有骨髓抑制、恶心呕吐、便秘等。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验,生存分析采用 Log rank 法。

2 结果

2.1 2 组病人近期临床疗效比较 化疗组 RR 为 31.00% (9/29),低于联合组的 58.62% (17/29) ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 2 种方法治疗晚期 TNBC 的疗效比较(n)

分组	n	CR	PR	SD	PD	RR/%	u_c	P
化疗组	29	0	9	14	6	31.00		
联合组	29	1	16	9	3	58.62	4.46	<0.05
合计	58	1	25	23	9	44.83		

2.2 2 组肿瘤标志物下降率比较 化疗组中 CEA 或 CA153 数值下降 2 倍以上的病人 11 例,下降率为 37.93%;联合组 19 例,下降率为 65.51%;2 组差

异有统计学意义($\chi^2 = 4.42, P < 0.05$)。

2.3 2 组不良反应情况比较 2 组病人骨髓抑制和便秘发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而化疗组胃肠道反应的发生率高于联合组($P < 0.05$)。(见表 2)。2 组均未出现血栓,其他不良反应如嗜睡、疲倦、周围神经炎的发生率,2 组各出现 1 例,且为 0~1 级。

表 2 2 种方法治疗晚期 TNBC 不良反应率比较[n;百分率(%)]

分组	n	骨髓抑制	胃肠道反应	便秘
化疗组	29	8(27.59)	12(41.38)	7(24.14)
联合组	29	10(34.48)	4(13.79)	8(27.58)
合计	58	18(31.03)	16(27.59)	15(25.86)
χ^2	—	0.32	5.52	0.09
P	—	>0.05	<0.05	>0.05

2.4 2 组病人生存情况的比较 化疗组和联合组的中位生存时间分别为 32 个月和 37 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图 1)。

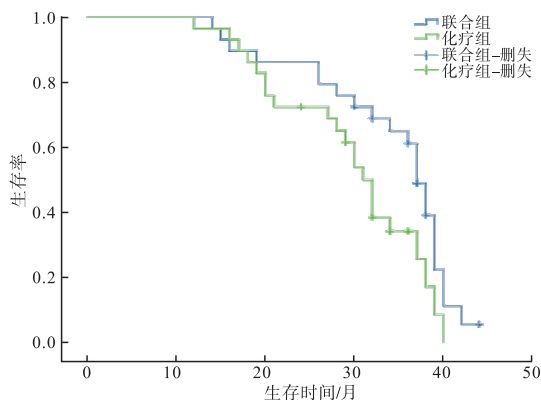


图 1 2 种不同治疗方法病人总生存曲线

3 讨论

TNBC 作为乳腺癌的一种特殊类型,多见于伴有 BRCA1 基因突变的年轻女性^[5],其肿瘤生长迅速,恶性程度高,病理组织学分级较差,高侵袭性及缺乏有效系统的治疗导致 TNBC 病人复发早,易转移,预后差,病死率高^[6],目前化疗是主要的治疗手段,但晚期复发、转移性 TNBC 是一个十分突出及需要解决的临床问题。

以蒽环类为主的新辅助化疗及术后辅助化疗方案对 TNBC 的疗效是肯定的^[7]。WU 等^[8]研究提示 TNBC 病人联合使用紫杉类及蒽环类药物化疗的病理完全缓解率明显高于非 TNBC 病人。早期或局部侵袭性 TNBC 病人,以蒽环类和紫杉类为主的化疗

方案为首选,对于晚期 TNBC 的化疗有研究^[9]证明紫杉类化疗药对雌激素受体或孕激素受体阴性的病人更有效,且在晚期乳腺癌中的作用至关重要。所以 TNBC 新辅助或术后辅助化疗中,蒽环类及紫杉类的化疗一般均已使用多次,晚期再次使用这两类药物,可能出现累积性的毒性作用及耐药性问题,故本研究对于晚期的 TNBC 选择吉西他滨化疗,该化疗药对乳腺癌疗效肯定,且可避免累积性的毒性反应。WU 等^[10]一项系统性分析显示铂类化疗药可使 TNBC 的完全缓解率高于非 TNBC 病人。顺铂为铂类中的第一代铂,临床使用成熟,疗效佳,且相比其他铂类骨髓抑制的不良反应较轻,而吉西他滨的骨髓抑制明显,两者联合使用避免加重骨髓毒性。本研究选择 GP 方案作为治疗晚期 TNBC 的化疗方案,避免了累积的毒性反应及可能出现的耐药性问题,对病人是有益的治疗方案,而在此基础上联合沙利度胺,进一步优化了治疗方案。沙利度胺为抗血管生成药物,主要通过抑制某些血管生成因子而抑制血管生成,可以抑制肿瘤坏死因子的合成,促进肿瘤细胞凋亡,调节免疫作用,长期使用,可使肿瘤处于一种休眠状态,且不会产生耐药性,从而持续发挥抗肿瘤的作用^[11]。

本研究结果显示,联合组有效率 58.62% (17/29),高于化疗组的 31.03% (9/29) ($P < 0.05$),与咎瑛等^[12]对 TNBC 的研究结果相符,提示沙利度胺联合化疗可提高临床有效率。

TNBC 病情进展到晚期时多有血肿瘤标志物的上升,而临床上常用的有效的乳腺癌肿瘤标志物为 CEA 及 CA153,治疗有效时多有下降,其数值的变化可反映治疗的效果,且病人及家属亦比较关注这些直观数值,下降将能增强病人治疗的信心。本研究化疗组中 CEA 或 CA153 数值下降 2 倍以上的病人 11 例,下降率为 37.93% (11/29);联合组 19 例,下降率为 65.51% (19/29);2 组肿瘤标志下降率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示联合沙利度胺可降低肿瘤的生化指标。梁万霞等^[13]报道沙利度胺对晚期胃癌的血肿瘤标志物影响情况,本研究未查到沙利度胺对乳腺癌血肿瘤标志物影响的相关文献。

本研究中联合组的中位生存时间为 37 个月,比化疗组的中位生存时间 32 个月虽只延长了 5 个月 ($P < 0.05$),但对于晚期 TNBC 癌病人来说也是来之不易的,与马守成等^[14]研究成果相似,说明沙利度胺可改善晚期 TNBC 的预后。

不良反应方面,沙利度胺常见的不良反应为轻度的便秘、嗜睡、疲乏等,本研究 2 组病人骨髓抑制

和便秘发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),说明沙利度胺并未增加骨髓抑制及便秘。化疗组胃肠道反应的发生率高于联合组 ($P < 0.05$),提示联合沙利度胺可改善化疗期间的胃肠道反应^[15]。沙利度胺可增加血栓的发生率,但本研究联合组口服沙利度胺的同时口服阿司匹林肠溶片预防血栓形成,2 组均未发现血栓,其他不良反应如嗜睡、疲倦、周围神经炎的发生率低,说明联合沙利度胺的安全性良好。

综上所述,沙利度胺联合 GP 方案化疗治疗晚期 TNBC 可使临床获益,降低血肿瘤标志物,延长病人生存时间,且改善病人化疗期间的胃肠道反应,并未增加不良反应的发生率,为晚期 TNBC 治疗提供一个可选择的治疗方案。但本研究的样本量较小,需要大样本的进一步研究,下一步亦可对其中不同的月经状态、晚期的不同转移部位、病理分型做进一步的分层分析。

[参 考 文 献]

- [1] BEIKI O, HALL P, EKBOM A, *et al.* Breast cancer incidence and case fatality among 4.7 million women in relation to social and ethnic background: a population-based cohort study [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1): R5.
- [2] 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] ARMOIRY X, FAGNANI F, BENBOUBKER L, *et al.* Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multi-centre retrospective cohort study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(1): 19.
- [4] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册 [M]. 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 44.
- [5] NAVRATIL J, FABIAN P, PALACOVA M, *et al.* Triple negative breast cancer [J]. *Klin Onkol*, 2015, 28(6): 405.
- [6] PRAT A, ADAMO B, CHEANG MC, *et al.* Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer [J]. *Oncologist*, 2013, 18(2): 123.
- [7] 管小青, 顾书成, 郑向欣, 等. TNBC 的新辅助化疗: 附 31 例报告 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11): 1527.
- [8] WU J, LI S, JIA W, *et al.* Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(10): 1505.
- [9] GHERSI D, WILLSON ML, CHAN MM, *et al.* Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6(10): 3366.
- [10] WU K, YANG Q, LIU Y, *et al.* Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(95): 1219.
- [11] 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]. *医学导报*, 2014, 33(8): 1059.

表3 2组病人术后情况比较($n_i = 39$)

分组	自主呼吸 恢复时间/min	睁眼 时间/min	意识清醒 时间/min	拔管 时间/min	拔管反应 [n ;百分率(%)]	咽喉疼痛 [n ;百分率(%)]
观察组	11.86 ± 2.23	15.72 ± 3.11	22.05 ± 3.57	13.34 ± 1.89	6(15.38)	3(7.69)
对照组	6.79 ± 1.69	7.36 ± 1.89	13.64 ± 2.33	6.27 ± 0.87	15(38.46)	9(23.08)
t	11.32	14.35*	12.32*	21.22*	5.28 Δ	3.55 Δ
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05

*示 t' 值; Δ 示 χ^2 值

使用剂量的选择,通常大剂量多用于心胸外科手术,而用于气管插管则多选用小剂量舒芬太尼^[10]。

本研究对于舒芬太尼的输注选择靶控分步输注方式,初始靶浓度为 0.15 $\mu\text{g/L}$,逐渐增加至 0.3 $\mu\text{g/L}$,与应用瑞芬太尼的对照组相比,虽然 2 组病人在气管插管时(T_1)、插管后 3 min(T_2)、插管后 5 min(T_3)以及拔管时(T_4)的 SBP、DBP、HR 以及 SpO_2 水平均较麻醉诱导前(T_0)明显下降($P < 0.01$),但应用舒芬太尼的病人在气管插管时(T_1)、插管后 3 min(T_2)、插管后 5 min(T_3)以及拔管时(T_4)的 SBP、DBP、HR 以及 SpO_2 水平均明显高于对照组($P < 0.01$),提示在控制气管插管对血流动力学波动方面舒芬太尼明显优于瑞芬太尼。另外 2 组病人在不同时间点的血 AD、NE 以及 COAT 水平比较显示,应用舒芬太尼的病人不同时间点的各血液指标水平均无明显差异($P > 0.05$),且与应用瑞芬太尼的病人相比其各时间点的 AD、NE 以及 COAT 水平明显高于使用瑞芬太尼的病人,提示舒芬太尼在抑制气管插管的应激反应方面具有明显的优势。尽管如此,舒芬太尼在病人术后自主呼吸恢复时间、睁眼时间、意识清醒时间以及拔管时间上表现出了一定的缺陷,病人的术后恢复时间相比瑞芬太尼明显延长,这与舒芬太尼作用强度大,维持时间长有密切关系。2 组病人术后意识清醒伴有的疼痛做一般对应处理即可。

由此,本研究认为相比瑞芬太尼,舒芬太尼能有效减少对颅脑手术病人心血管的刺激,降低术中及术后拔管的应激反应,但术后意识恢复、拔管等时间

有所延长,临床可酌情选择。

[参 考 文 献]

- [1] 刘欣,莫坚,刘新,等.右美托咪定对颅脑手术全麻苏醒期应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(11):1070.
- [2] 庞德春,廖振南,梁琛,等.全麻复合头部周围神经阻滞对颅脑手术应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(9):889.
- [3] 金春姬,邹吉贺.瑞芬太尼、舒芬太尼复合丙泊酚静脉靶控麻醉在脑外科手术中的疗效分析及对血清应激相关激素水平的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2016,37(1):10.
- [4] 龙波,吴晓蕾,柴军,等.依托咪酯复合不同剂量舒芬太尼在老年颅脑手术麻醉诱导中的应用[J].实用药物与临床,2014,17(1):15.
- [5] 高敏,尚恒立.不同剂量舒芬太尼联合依托咪酯在老年颅脑手术麻醉诱导中的应用[J].中国实用神经疾病杂志,2015,(22):66.
- [6] 李金凤,高昭,王建民,等.不同剂量舒芬太尼对大鼠麻醉及恢复的影响[J].南京理工大学学报(自然科学版),2013,37(3):453.
- [7] 王欣慰,陈春龙,支亦博,等.瑞芬太尼与舒芬太尼全身麻醉后对病人苏醒质量影响的 Meta 分析[J].医学研究生学报,2016(2):170.
- [8] 王萌,张冬梅,张冰,等.阿片受体对舒芬太尼预处理大鼠心肌缝线连接蛋白 43 的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(10):996.
- [9] 韦鹏,顾尔伟,梁启胜,等.舒芬太尼预处理对心脏瓣膜置换术病人体外循环诱导心肌损伤的影响[J].蚌埠医学院学报,2011,36(6):564.
- [10] 周秀敏,张满和,刘晓云,等.老年与青壮年病人舒芬太尼药代动力学比较[J].中国老年学杂志,2015,(24):7218.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 880 页)

- [12] 鲁瑛,张寅斌,王西京,等.沙利度胺联合铂类方案治疗三阴性乳腺癌肝转移[J].现代肿瘤医学,2014,22(11):2626.
- [13] 梁万霞,顾康生.沙利度胺联合 DOF 方案与单纯 DOF 方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2015,42(3):278.

- [14] 马守成,乔慧,杨天宁,等.沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的疗效分析[J].肿瘤学杂志,2016,22(6):519.
- [15] 左彩莹.沙利度胺联合盐酸托烷司琼对转移性乳腺癌 GP 方案化疗所致的恶心、呕吐的疗效观察[J].肿瘤临床研究,2014,27(12):1491.

(本文编辑 姚仁斌)