

沙利度胺联合卡培他滨节拍化疗治疗转移性乳腺癌的临床研究

方凤奇, 张洁, 张春霞*

(大连医科大学附属第一医院, 辽宁大连 116011)

摘要:目的 探讨沙利度胺联合卡培他滨节拍化疗治疗转移性乳腺癌的临床疗效及安全性。方法 将 89 例晚期转移性乳腺癌患者随机分为两组, 其中实验组 45 例, 予小剂量卡培他滨节拍化疗 500 mg、2 次/d, 持续口服; 对照组 44 例, 予卡培他滨常规剂量化疗 2 500 mg/($m^2 \cdot d$), 分 2 次口服, 第 1 天~第 14 天。21 d 为 1 个疗程。两组均联合沙利度胺 100 mg/d 持续口服。6 周后观察疗效及毒副反应。结果 疗效方面, 实验组和对照组有效率分别为 62.2% 和 68.2% ($P > 0.05$); 毒副反应方面, 实验组食欲、体质量和 Karnofsky 评分下降的发生率明显小于对照组 ($P < 0.05$), 实验组骨髓抑制、消化道反应、手足综合征发生率较对照组明显下降 ($P < 0.05$)。结论 沙利度胺联合小剂量卡培他滨节拍化疗持续给药治疗晚期乳腺癌的疗效与沙利度胺联合卡培他滨常规剂量化疗疗效相当, 且可明显减轻患者化疗毒副反应, 提高患者生活质量。

关键词: 乳腺肿瘤; 卡培他滨; 节拍化疗; 沙利度胺

中图分类号: R737.9 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2012)24-0063-03

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 其发病率呈逐年上升趋势。尤其晚期转移性乳腺癌的治疗是困扰临床医生的主要难题, 常用的治疗手段有内分泌治疗和化学治疗, 然而对于内分泌治疗失败及雌孕受体阴性的转移性乳腺癌, 只能采取化疗的治疗方法。传统的最大耐受剂量化疗 (MTD), 毒副反应大, 易产生耐药性, 极易发生疾病进展^[1]。因而寻找新的有效的治疗方法提高晚期转移性乳腺癌患者的疗效, 提高生活质量, 延长生存期, 成为我们医务工作者研究的重要课题。本研究就我科诊治的 89 例转移性乳腺癌患者应用沙利度胺联合小剂量卡培他滨 (节拍化疗) 化疗, 并与沙利度胺联合常规剂量卡培他滨化疗在疾病控制、毒副作用等方面进行比较。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2008~2009 年间诊治晚期转移性乳腺癌 89 例, 均有病理学诊断依据, 年龄 31~73 岁、平均 48.5 岁; 绝经前 53 例, 绝经后 36 例; 单纯癌 9 例, 浸润导管癌 54 例, 浸润小叶癌 21 例, 其他 5 例; ER/PR 阳性 61 例, ER/PR 均阴性 28 例, HER-2 阳性 59 例, HER-2 阴性 30 例, ER/PR 及 HER-2 均阴性 16 例; 分期均为 IV 期; 胸膜转移 5 例、肺转移 36 例、骨转移 32 例、其他伴肝及胸壁等转移 26 例,

无脑转移病例, 其中同时伴有 2 处及以上转移者 15 例; 一线化疗 19 例, 二线化疗 47 例, 三线化疗 23 例; ECOG 评分 0 分者 42 例, 1 分者 27 例, 2 分者 20 例。将上述病例随机分为两组, 实验组 45 例 (沙利度胺联合卡培他滨节拍化疗), 对照组 44 例 (沙利度胺联合卡培他滨常规化疗)。两组患者一般临床资料具有可比性。全部病例有可测量病灶, 心、肺、肝、肾等重要脏器基本正常, 预计生存期大于 3 个月。

1.2 治疗方案 实验组: 卡培他滨采用节拍剂量^[2]化疗, 500 mg、2 次/d, 口服, 至病情进展或出现副作用不能耐受; 对照组: 卡培他滨常规剂量化疗, 2 500 mg/($m^2 \cdot d$), 分 2 次口服, 第 1 天~第 14 天。21 d 为 1 个疗程。两组治疗均联合沙利度胺 100 mg/d 口服。两个疗程 (6 周) 后评价疗效及毒副反应。

1.3 疗效评价 根据新的实体瘤疗效评价标准 (RECIST)^[3]判定: CR 为完全缓解: 所有目标病灶消失; PR 为部分缓解: 基线病灶最大径之和至少减少 30%; PD 为病变进展: 基线病灶最大径之和至少增加 20% 或出现新病灶; SD 为病变稳定: 基线病灶最大径之和介于 PR 和 PD 之间。CR + PR 为总有效率 RR。

1.4 生活质量及毒副反应评价 生活质量状况的评价以临床受益反应中行为状态评分 (Karnofsky 评

* 通讯作者, E-mail: qm1210@yahoo.com.cn

分)变化、体质量变化、食欲变化作为评价标准。Karnofsky 评分降低 ≥ 10 分判定为下降;体质量减少 $\geq 5\%$ 判定为体质量减轻;食欲评定按照 QOL 各项指标的记分将食欲记为 1~5 分^[4],1 分为几乎不进食、2 分为食量 $<$ 正常的 1/2、3 分为食量为正常的 1/2、4 分为食量略少、5 分为食量正常,减少 ≥ 1 分判定为食欲下降。骨髓抑制、消化道反应等毒性反应按照 WHO 关于急性与亚急性毒性反应评价标准分为 0~Ⅳ级;手足综合征按照 Blum 等^[5]1999 年报道的分级标准分为 I~Ⅲ度:I 度为麻木、感觉迟钝、麻刺感、无痛肿胀等手足不便,但不影响正常活

动,Ⅱ度为手足明显的疼痛、红斑和肿胀,影响患者的日常生活行为,Ⅲ度为手足明显脱屑、水疱或严重的疼痛以致不能工作、日常生活行为受到严重影响。1.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价 实验组和对照组有效率分别为 62.2%(28/45)和 68.2%(30/44)($P>0.05$),具体结果见表 1。

表 1 两组转移性乳腺癌治疗后疗效分析(例)

组别	实验组($n=45$)						对照组($n=44$)					
	n	CR	PR	SD	PD	RR	n	CR	PR	SD	PD	RR
ER/PR(+)	30	1	20	6	3	21(70.0%)	31	2	22	3	4	24(77.4%)
ER/PR(-)	15	0	7	5	3	7(46.7%)	13	0	6	4	1	6(46.2%)
Her-2(+)	31	1	17	12	1	18(58.1%)	28	0	18	7	3	18(64.3%)
Her-2(-)	14	1	9	3	1	10(71.4%)	16	1	11	3	1	12(75.0%)
ER/PR/Her-2(-)	8	0	3	3	2	3(37.5%)	8	0	4	2	2	4(50.0%)

注:ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体;Her-2 为人表皮生长因子受体 2

2.2 生活质量评价 治疗 6 周后,实验组食欲下降 11.1%(5/45)、体质量下降 13.3%(6/45)、Karnofsky 评分下降 17.8%(8/45),对照组分别为 43.2%

(19/44)、22.7%(10/44)、47.7%(21/44),两组比较均有显著性差异(P 均 <0.05)。

2.3 毒副反应分析 结果见表 2。

表 2 两组转移性乳腺癌治疗后毒副反应分析(例)

不良反应	实验组($n=45$)					对照组($n=44$)				
	I	II	III	IV	发生率	I	II	III	IV	发生率
骨髓抑制	12	5	1	0	18/45(40.0%)*	15	11	4	1	31/44(70.5%)
消化道反应	8	3	1	0	12/45(26.7%)*	9	5	2	0	16/44(36.4%)
手足综合征	4	2	0	0	6/45(13.3%)*	12	7	1	0	20/44(45.5%)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

化疗是治疗晚期转移性乳腺癌最常用和最有效的治疗手段之一,传统的常规化疗虽然也可抑制和杀灭血管内皮祖细胞,但较长的化疗间歇会给内皮细胞修复和增殖的机会,从而造成肿瘤血供的改善,加剧了残存肿瘤的再加速生长^[1~3]。20 世纪 90 年代以来,人们发现在肿瘤生长、侵袭、转移过程中,肿瘤血管生成占有特殊的地位。肿瘤初期以无血供的小节结形式缓慢生长,在细胞增殖和凋亡速度相抵阶段,肿瘤可以长期处于休眠状态。然而,一旦肿瘤内血管生成过程开启,肿瘤即不再受到抑制而疯狂生长,侵袭力、转移能力增强^[4~6]。因此,肿瘤的治疗不仅要杀灭肿瘤实体细胞,同时还要杀灭肿瘤的基质细胞,抑制肿瘤血管的生成。加拿大多伦多大学学者 Kerbel 等^[7]提出了节拍化疗的新概念,即采用小剂量化疗药物(通常为常规剂量的 1/10~1/3)高频率、持续性的给药方式,主要作用靶点为血管内皮细胞,抑制肿瘤组织内新生血管内皮细胞的生长

增殖,从而达到抑瘤目的。由于血管内皮细胞性质稳定,故不易发生变异和产生耐药性^[5]。避免了常规化疗方案中内皮细胞在化疗间歇期的修复,提高了抗血管生成效果,从而起到抑制肿瘤细胞增殖、迁徙的作用。目前认为,节拍化疗可能主要通过抑制 CEPs 动员、促进内源性血管生长抑制因子的产生及抑制血管生成促进因子的产生等机制发挥抗血管生成作用^[4,5]。节拍化疗毒副反应低,患者依从性佳,不易引起肿瘤耐药,值得我们进一步研究和推广。

本研究采用沙利度胺联合卡培他滨节拍化疗治疗转移性乳腺癌,取得较好的近期疗效,而且不良反应轻。沙利度胺作为一种血管生成抑制剂,通过抑制 bFGF、VEGF 的表达或阻断 bFGF、VEGF 对血管内皮细胞的刺激诱导的 MAPK 信号通路作用或抑制血管内皮生长因子受体而发挥抗血管新生作用。目前已被广泛应用于各种恶性肿瘤的治疗中。卡培他滨 1998 年 5 月在美国上市,该药在胸苷磷酸化酶(TP)作用下转化为 5-FU 而发挥抗肿瘤活性。TP

在肿瘤组织异常增高,使得卡培他滨发挥更大抗肿瘤作用,其对消化道肿瘤及晚期乳腺癌、头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤疗效显著。同时 TP 与血小板衍生生长因子(PD-ECGF)为同一物质,是促血管生长因子之一,能刺激内皮细胞生长和趋化,可致肿瘤组织微血管密度增加和抑制肿瘤细胞凋亡^[6,7],故卡培他滨可通过降低 TP 活性发挥抗血管生成效应。

沙利度胺联合卡培他滨节拍化疗,二者均发挥抗肿瘤血管生成作用,本实验结果表明,实验组和对照组有效率分别为 62.2% 和 68.2%,两组间无显著性差异,从毒副反应上看,实验组食欲下降、体质量下降、Karnofsky 评分下降、骨髓抑制发生率、消化道反应发生率、手足综合症发生率较对照组明显下降,两组间比较有显著性差异。可见,沙利度胺联合小剂量卡培他滨(节拍化疗)持续给药在疾病控制方面与常规剂量化疗疗效相当,且可明显减轻患者化疗毒副反应,提高患者生活质量。采用节拍化疗,耐药现象减少,毒副反应小,患者依从性高,相信节拍化疗将成为治疗肿瘤的新模式。

参考文献:

- [1] Sánchez-Munoz A, Pérez-Ruiz E, Ribelles N, et al. Maintenance treatment in metastatic breast cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(12): 1907-1912.
- [2] Steinbild S, Arends J, Medinger M, et al. Metronomic antiangiogenic therapy with capecitabine and celecoxib in advanced tumor patients—results of a phase II study [J]. Onkologie, 2007, 30(12): 629-635.
- [3] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 150-156.
- [4] 张天泽,徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 830.
- [5] Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 485-493.
- [6] Yonenaga F, Takasaki T, Ohi Y, et al. The expression of thymidine phosphorylase/P latelet-derived endothelial cell growth factor is correlated to angiogenesis in breast cancer [J]. Pathol Int, 1998, 48(11): 850-856.
- [7] Kerbel RS, Klement G, Pritchard KL, et al. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic [J]. Ann Oncol, 2002, 13(1): 12-15.

(收稿日期: 2011-09-25)

胆囊颈管结石嵌顿的腹腔镜胆囊切除术

曹翔,马利林*,朱建伟,刘培根,黄宝玉,王伟,于嘉伟,王志伟
(南通大学附属医院,江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨腹腔镜下胆囊颈管结石嵌顿及部分合并 Mirizzi 综合征 I 型患者的安全处理方法及可行性。方法 回顾分析我院 2006 年 9 月~2011 年 9 月收集的 120 例胆囊颈管结石嵌顿合并急性慢性胆囊炎行腹腔镜胆囊切除术(LC)手术的临床资料,采取胆囊穿刺减压,显露 Calot 三角,辨明“三管一壶腹”结构;试行将结石推入胆囊内,或于结石表面偏胆囊侧切开胆囊颈管,取出结石,以便于胆囊颈管的处理;结石嵌顿形成 Mirizzi 综合征者在 Calot 三角区不要强行分离,应采用顺逆结合的方法切除胆囊;Calot 三角确实无法分离者行胆囊大部分切除术。结果 120 例均在腹腔镜下顺利完成手术,术后无胆管损伤及继发性胆总管结石等并发症,随访 3~12 个月预后良好,无胆管狭窄。结论 术前明确诊断,术中熟练操作,精细的解剖分离是胆囊颈管结石嵌顿及 Mirizzi 综合征行 LC 手术成功的关键。

关键词:腹腔镜;胆囊切除术;结石嵌顿;Mirizzi 综合征;

中图分类号:R657.4 文献标志码:B 文章编号:1002-266X(2012)24-0065-03

腹腔镜胆囊切除术(LC)已成为治疗胆囊良性疾病的首选方法^[1],目前此项技术已较为成熟。随着设备器械不断更新完善以及术者经验积累和技术不断提高,其手术适应证逐步扩大,一些过去认为是

LC 相对或绝对禁忌证胆结石也开始采用 LC,如胆囊颈管结石嵌顿、Mirizzi 综合征等。我院自 2006 年 9 月~2011 年 9 月共开展 LC 术 1 305 例,其中 120 例诊断为急性慢性胆囊炎合并胆囊颈管结石嵌顿(18 例为 Mirizzi 综合征 I 型),均顺利完成手术。现对其诊治体会回顾性分析如下。

* 通讯作者 E-mail: mall9052@163.com