

血管内皮抑素联合 GP 方案治疗转移性三阴性乳腺癌的临床研究

陆颖 黄海欣 李桂生

摘要 目的:对比重组人血管内皮抑素(YH-16)联合GP方案与GP方案在治疗转移性三阴性乳腺癌中的有效性和安全性。**方法:**55例转移性乳腺癌患者既往均经病理学诊断为三阴性浸润性导管癌,均接受过紫杉类及蒽环类药物化疗。随机分为观察组及对照组,其中观察组27例,给予重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗(重组人血管内皮抑素 15 mg 静脉滴注 d1~14,吉西他滨 1 000 mg/m²静脉滴注 d1,8;顺铂 40 mg/m²静脉滴注 d1,2);对照组28例,仅给予GP方案化疗,每3周为1个周期,每2个周期评价疗效。**结果:**55例患者均可评价疗效,观察组(27例):完全缓解(CR)3例(11.1%),部分缓解(PR)9例(33.3%),客观有效率(CR+PR)44.4%;对照组(28例):CR 1例(3.5%),PR 9例(32.1%),客观有效率(CR+PR)35.7%。两组中位疾病进展时间分别为7.0、5.2个月,无疾病进展生存比较有显著性差异($P=0.001$)。不良反应主要为胃肠道反应及骨髓抑制,两组比较无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗转移性三阴性乳腺癌具有协同作用,未增加不良反应,可延长中位疾病进展时间,值得进一步研究。

关键词 乳腺癌 化疗 血管内皮抑素 吉西他滨 顺铂

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.019

Clinical Study of the Combination of Endostar and GP Regimen in the Treatment of Metastatic TNBC

Ying LU, Haixin HUANG, Guisheng LI

Correspondence to: Haixin HUANG; E-mail: huanghaixin@china.com.cn

Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China

Abstract Objective: This study aims to compare the efficacy and the toxicity of YH-16+GP and GP regimens for metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods:** Fifty-five metastatic TNBC patients with anthracycline and taxane resistance were randomly divided into two groups and received YH-16+GP or GP treatment. The YH-16+GP regimen was composed of YH-16 (15 mg d1, ~14), gemcitabine (1000 mg/m² d1, 8), and cisplatin (40 mg/m² d1, 2), administered for 21 days per cycle. The GP regimen only included gemcitabine and cisplatin. The clinical responses of the patients were assessed after two cycles of chemotherapy. **Results:** In the YH-16+GP group, 3 cases with complete response (CR) (11.1%) and 9 cases with partial response (PR) (33.3%) were identified. The total response rate (CR+PR) was 44.4%. In the GP group, 1 CR case (3.5%) and 9 PR cases (32.1%), with total response rate (CR+PR) of 35.7%, were recorded. The median time for the progression of the disease was 7.0 and 5.2 months, respectively, for the two groups. Significant differences in disease-free survival rate were found between the two groups ($P=0.001$). Drug-related toxicity was denoted by gastrointestinal tract reaction and bone marrow depression, but no significant differences were found between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The YH-16+GP regimen has better short-term efficacy, has acceptable toxicity, and improves the TTP regimen. Thus, the YH-16+GP regimen can be considered a salvage regimen for metastatic TNBC.

Keywords Triple-negative breast cancer; Chemotherapy; Endostar; Gemcitabine; Cisplatin

三阴性乳腺癌(TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子(HER-2)均无表达的乳腺癌。其发病年龄轻,侵袭性强,预后差。接受过蒽环类及紫杉类治疗的转移性三阴性乳腺癌患者缺乏高效的标准治疗。近年,吉西他滨联合顺铂方案被认为是有效的挽救治疗方案之一,但临床疗效仍不尽人意。重组人血管内皮抑制素(Endostar, YH-16)是我国学者自主研发的产品,其联合化疗治

疗晚期非小细胞肺癌 2006年已被NCCN临床实践指南(中国版)推荐为一线治疗。本科自2008年6月至2010年12月对重组人血管内皮抑素联合GP方案治疗转移性三阴性乳腺癌的临床疗效及不良反应进行了观察,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

全组55例转移性乳腺癌患者既往均经病理学诊

断为浸润性导管癌,ER、PR、Cerb-2均为阴性,均接受过紫杉类、烷化剂及蒽环类药物,有1个或1个以上部位内脏转移,主要为肺、肝脏及淋巴结转移,均有可评价病灶。中位年龄42(28~52)岁。KPS评分均>60分。

1.2 治疗方法

所有患者均于右锁骨下留置中心静脉导管,采用随机表法分组。观察组(YH-16+GP组)27例:重组人血管内皮抑素+GP方案治疗(重组人血管内皮抑素15 mg,静脉滴注d1~14,吉西他滨1 000mg/m²,静脉滴注d1,8;顺铂40 mg/m²静脉滴注d1,2)。对照组(GP组)28例:仅给予GP方案化疗(吉西他滨1 000 mg/m²,静脉滴注d1,8;顺铂40 mg/m²,静脉滴注d1,2)。3周为1个化疗周期。用药前常规给予托烷司琼止吐,如白细胞低于1×10⁹/L,下1个周期即常规给予G-CSF预防治疗;血小板低于30×10⁹/L,给予重组人白介素-11治疗,必要时输注同型血小板(表1)。

表1 55例转移性乳腺癌患者基本临床特征 例

Table 1 Baseline characteristics of patients

临床特征	例数	YH-16+GP组	GP组
入组病例数	55	27	28
中位年龄(范围)(岁)	42(28~52)	41(28~52)	44(30~52)
入组前化疗方案(个)			
1	33	15	18
2	18	10	8
≥3	4	2	2
转移病灶(个)			
1	13	5	8
2	31	16	15
≥3	11	6	5

表2 两组患者治疗后近期疗效 例

Table 2 Curative effects on the condition of various patients

项目	YH-16+GP组						GP组					
	例数	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	例数	CR	PR	SD	PD	ORR(%)
总例数	27	3	9	12	3	44.4	28	1	9	13	5	35.7
入组前化疗方案(个)												
1	15	1	5	8	1	40.0	18	1	6	10	1	38.9
≥2	12	2	4	4	2	50.0	10	0	3	3	4	30.0
转移病灶(个)												
1	5	2	2	1	0	80.0	8	1	5	1	1	75.0
≥2	22	1	7	11	3	36.4	20	0	4	12	4	20.0

1.3 疗效及毒性评价

每2个周期化疗后依据影像学(CT、MRI、PET/CT)按RECIST标准评价疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);ORR(CR+PR)为客观有效率。每个周期化疗前后监测血常规和肝肾功能、血压、心电图、心脏彩超。不良反应按1981年WHO标准,分为0~IV度。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件等级/频数表资料非参数检验进行统计分析,采用 χ^2 检验,用Kaplan-Meier法进行生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

55例患者均可评价疗效,每例均完成至少4个周期的化疗。观察组(27例):CR 3例(11.1%),PR 9例(33.3%),SD 12例(44.4%),PD 3例(11.1%),客观有效率(ORR)44.4%。对照组(28例):CR 1例(3.5%),PR 9例(32.1%),SD 13例(46.4%),PD 5例(17.9%),客观有效率(ORR)35.7%。观察组客观有效率优于对照组,且完全缓解病例增加,但差异无统计学意义($P=0.833$)。经过分层分析,多部位转移或既往多方案治疗的患者中,观察组的优势更明显,但差异均无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 不良反应

两组的不良反应主要为胃肠道反应及白细胞、血小板下降;其他不良反应包括肝肾功能损害、黏膜炎等;两组所有不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。全组未见药物相关性出血、血压异常变化、心律失常或左室射血分数明显下降病例及化疗相关性死亡(表3)。

表3 两组患者治疗后不良反应 例

Table 3 Toxic reactions of the treatment with YH-16+GP/GP

不良反应	HY-16+GP组(27例)					GP组(28例)				
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV
胃肠道反应	0	0	13	14	0	0	1	12	14	1
白细胞下降	4	5	10	7	1	3	6	10	8	1
血小板下降	5	10	7	5	0	7	7	8	6	0
贫血	17	6	3	1	0	16	9	2	1	0
肾功能损害	26	1	0	0	0	26	2	0	0	0
肝功能损害	23	3	1	0	0	24	4	0	0	0
黏膜炎	25	2	0	0	0	27	1	0	0	0

2.3 生存分析

随访时间为2008年11月至2011年12月。观察组中位疾病进展时间为7.0(4~15)个月;对照组中位疾病进展时间为5.2(3~12)个月;两组无疾病进展生存(图1)比较差异有统计学意义($P=0.001$)。经过分层分析,观察组:既往仅接受1个方案化疗病例的中位疾病进展时间为7.6个月, ≥ 2 个方案化疗病例为6.2个月;仅1个部位转移病例为8.3个月, ≥ 2 个部位转移病例为6.5个月。对照组:既往仅接受1个方案化疗病例的中位疾病进展时间为5.5个月, ≥ 2 个方案化疗病例为4.7个月;仅1个部位转移病例为7.1个月, ≥ 2 个部位转移病例为4.3个月。治疗后评价为稳定的25例患者中,观察组的中位疾病进展时间更长(6.7个月 vs. 4.6个月)。

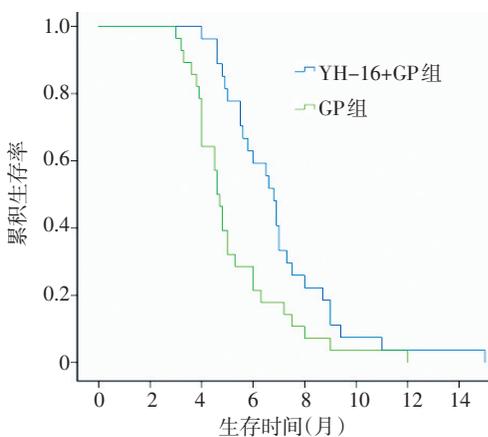


图1 两组患者无疾病进展生存曲线

Figure 1 Disease-free survival curve after chemotherapy

3 讨论

三阴性乳腺癌侵袭性强,易出现远处转移。既往资料^[1]显示三阴性乳腺癌对破坏DNA化学结构的药物,如烷化剂、铂类有效;对抗微管蛋白合成的药物,如紫杉醇、长春碱类效果欠佳;总体治疗预后差,目前暂无高效的标准治疗方案。对于紫杉醇、蒽环类及

烷化剂治疗后进展的转移性三阴性乳腺癌更是缺乏高效的治疗手段。

吉西他滨、顺铂均是紫杉醇、蒽环类治疗失败乳腺癌患者可选择的挽救性治疗药物,但单药治疗作用有限。临床前研究^[2]显示两药联合使用有协同作用,特别是吉西他滨可阻止顺铂诱导的NDA损伤修复。近期国外应用GP方案挽救性治疗转移性乳腺癌的临床研究^[2-4]客观有效率约25.8%~46.7%,中位疾病进展时间4~6.9个月。总体疗效及生存情况不尽人意,且缺乏大样本及针对三阴性转移性乳腺癌的研究。重组人血管内皮抑素(YH-16)是我国研发的新型重组人血管内皮抑素,具有特异性抑制血管内皮细胞增殖和肿瘤生长作用。重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅲ期临床研究^[5]显示:重组人血管内皮抑素联合化疗能明显提高客观有效率及中位疾病进展时间,成为非小细胞肺癌NCCN指南中国版的推荐药物之一。国内少数重组人血管内皮抑素联合化疗治疗转移乳腺癌的小样本研究^[6-7]也显示了一定疗效,且未明显增加化疗不良反应。

本研究中,对照组GP方案化疗后的客观有效率及中位疾病进展时间略低于国外文献报道,考虑与本研究入组患者均为三阴性乳腺癌,多数患者为多部位转移且既往曾接受多方案化疗有关。观察组(重组人血管内皮生长抑素+GP)治疗客观有效率44.4%,优于对照组(GP)的35.7%,差异无统计学意义,但仍显示了较好的治疗反应性。后期的随访中,观察组7.0个月的中位疾病进展时间明显优于对照组的5.2个月,显示了无疾病进展生存的优势。分层分析显示多部位转移或多方案治疗后进展的患者,联合使用重组人血管内皮抑素治疗缓解率更高,且持续缓解时间更长,但病例数较少,差异无统计学意义。值得注意的,重组人血管内皮抑素的抗肿瘤作用主要通过抑制肿瘤新生血管形成实现,以肿瘤体

(下转第1955页)

参考文献

- Doyle DM, Miller KD. Development of new targeted therapies for breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2008, 15(1):49-56.
- 张勤,刘红,赵晶.人表皮生长因子受体-2在雌孕激素双阴性乳腺癌中的表达及作用[J].*中国肿瘤临床*,2011,38(3):138-142.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4:CD006243.
- 李晓玲,王育琴.曲妥珠单抗心脏毒性及防治策略[J].*药物不良反应杂志*,2009,11(4):257-259.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31):7820-7826.
- Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer[J]? *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1011-1018.
- Yood MU, Wells KE, Alford SH, et al. Cardiovascular outcomes in women with advanced breast cancer exposed to chemotherapy[J]. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*, 2012, 21(8):818-827.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16):1673-1684.
- Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Cause of death in cancer survivors. AACR Annual Meeting, 2012, Abstract:LB-339.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1231-1238.
- 付强,于世英.HER2和ER/PR双阳性表达的I~III期乳腺癌患者生存分析[J].*中国肿瘤临床*,2009,36(18):1051-1053.
- Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Is there an ideal way to combine trastuzumab with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34):4474-4476.
- Morris PG, Chen C, Steingart R, et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10):3490-3499.

(2011-09-19收稿)

(2012-01-29修回)

(本文编辑:杨红欣)

(上接第 1948 页)

积变化作为标准的 RECIST 评价标准可能不能完全适用于血管内皮抑素的疗效评价。在杨岩琳等^[8]对新辅助治疗乳腺癌的研究中,治疗后彩色多普勒下有血流减少而无体积变化的病灶仍有较好的病理缓解率。张翠翠等^[9]对抗血管生成药物相关研究进行分析后也提出抗肿瘤生成药物的肿瘤体积缩小常迟于血供的抑制,仅依靠测量肿瘤大小变化常低估了疗效。本研究治疗后评价为稳定的 25 例病例中,观察组病例可更长时间保持无疾病进展状态(6.7 个月 vs. 4.6 个月),显示了获益趋势,但病例数较少,未进行统计学分析。因此,如何更有效准确的评价血管内皮抑素的疗效,值得我们进一步探讨研究。不良反应方面,血管内皮抑素副作用主要与抗血管生成有关,既往研究^[5-7,10]曾有极少数出血、血压异常及心电图变化、左室射血分数下降的病例报告。在本研究中,观察组中未出现上述与抗血管生成相关的不良反应;与对照组比较,化疗不良反应发生率及程度均无明显差异,未增加化疗不良反应。可见,重组人血管内皮抑素联合 GP 方案治疗转移性三阴性乳腺癌具有协同作用,提高疗效,未增加不良反应,可改善患者的生存质量,值得延长随访并扩大病例数进一步研究。

参考文献

- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative,

and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9):1721-1728.

- Chew HK, Doroshow JH, Frankel P, et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13):2163-2169.
- Stemmler HJ, diGioia D, Freier W, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011,104(7):1071-1078.
- Somali I, Alacacioglu A, Tarhan MO, et al. Cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in taxane/anthracycline-resistant metastatic breast cancer[J]. *Chemotherapy*, 2009, 55(3):155-160.
- 王万金,孙燕,刘永煜,等.重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J].*中国肺癌杂志*,2005,8(4):283-290.
- 刘秀峰,秦叔逵,王琳,等.恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J].*临床肿瘤学杂志*,2007,12(4):241-245.
- 袁霞,张东生,袁中玉,等.联合化疗在 HER-2 阴性乳腺癌肝转移中的临床应用[J].*癌症进展杂志*,2007,5(6):604-605.
- 杨岩琳,周晓东,罗二平,等.超声对恩度联合新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效观察[J].*西北国防医学杂志*,2010,31(1):40-49.
- 张翠翠,王晶,李凯.抗血管生成疗效的评价:新标准还有多远[J].*临床肿瘤学杂志*,2011,16(10):951-955.
- 覃晶,张海鹏,钱新宇,等.重组人血管内皮抑素联合化疗心脏毒性的分析[J].*中国肿瘤临床*,2008,35(1):12-14.

(2012-02-09收稿)

(2012-05-31修回)

(本文编辑:邢颖)