

## Her-2 状态对以洛铂为基础的联合方案治疗晚期乳腺癌疗效的影响

刘德林,袁 渊,孙蔚莉,武 渊\*

(南京医科大学附属肿瘤医院,江苏省肿瘤医院内科,江苏 南京 210009)

**[摘要]** 目的:分析 Her-2 状态对洛铂联合其他药物治疗转移性乳腺癌的疗效影响。方法:回顾性分析 2010 年 1 月—2014 年 12 月 113 例 Her-2 检测结果明确且使用含洛铂方案治疗的转移性乳腺癌病例,评价其疗效及不良反应。结果:共收集 113 例,其中 111 例可评价疗效。Her-2 阳性组 35 例(31.5%),1 例完全缓解(CR),15 例部分缓解(PR),15 例疾病稳定(SD)[客观有效率(ORR):45.7%,疾病控制率(DCR)88.6%]。Her-2 阴性组 76 例,1 例 CR,16 例 PR,37 例 SD(ORR:22.4%,DCR 71.1%),两组间 RR( $P=0.012$ )及 DCR( $P=0.043$ )比较均具有显著统计学差异。两组中位疾病进展时间(TTP)亦存在显著差异。主要不良反应为骨髓抑制,3/4 级中性粒细胞下降 24 例(21.2%),17 例(15.0%)患者出现 3/4 级血小板下降,其他不良反应包括消化道反应、轻度肝损害、疲乏、周围神经病变、口腔炎及皮疹等,多为 1/2 级轻度反应,经对症处理后均能缓解。结论:晚期乳腺癌 Her-2 状态影响洛铂为基础的治疗方案疗效,Her-2 阳性者对治疗更敏感,中位 TTP 更长。

**[关键词]** 转移性乳腺癌;洛铂;化疗;Her-2

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)12-1770-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20151224

对于晚期转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer, MBC),特别是那些出现内分泌、靶向治疗耐药,病情发展迅速,存在内脏危象以及三阴乳腺癌患者,化疗仍是解救治疗的基石。而由于许多 MBC 常常需要反复多次治疗,可以选择的药物有限,铂类往往在晚期乳腺癌的治疗中占有重要地位。临床研究显示:铂类药物不管是单药还是联合其他药物治疗 MBC 都能获得较好疗效。但是,由于顺铂的肾毒性、耳毒性、神经毒性及消化道不良反应较重,而卡铂可导致急性过敏反应且骨髓抑制明显,因此它们的应用受到一定限制。洛铂(lobaplatin, LBP)是第三代铂类抗癌药,研究结果显示,它用于 MBC 的治疗,取得了较好疗效<sup>[1]</sup>。本文回顾性分析了本院采用含洛铂的联合方案治疗 MBC 113 例,观察疗效和不良反应,现报告结果如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集本科 2010 年 1 月—2014 年 12 月期间收治的 MBC 患者 113 例,年龄 34~74 岁,中位年龄 52 岁,所有病例 Her-2 状态均经免疫组化和(或)Fish 检测明确。Her-2 阳性 35 例,阴性 78 例,大部分病例均为多器官转移,合并淋巴结转移 73 例,肺转移

48 例,肝转移 52 例,骨转移 62 例,合并脑转移 18 例,合并皮肤及软组织转移 11 例。其中 38 例为一 线治疗(其中 2 例仅化疗 1 个周期,未评估疗效),31 例为二线治疗,44 例为三线及以上治疗。

#### 1.2 方法

洛铂用法:30 mg/m<sup>2</sup> d2;与洛铂联合药物包括培美曲塞(PEM)500 mg/m<sup>2</sup> d1(22 例),白蛋白紫杉醇(ALB-TAX)260 mg/m<sup>2</sup> d1(6 例),长春瑞滨(NVB)25 mg/m<sup>2</sup> d1、d8(15 例)、多西他赛(DOC)75 mg/m<sup>2</sup> d1(11 例)、紫杉醇(TAX)175 mg/m<sup>2</sup> d1(41 例)、吉西他滨(GEM)1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、d8(17 例)、脂质体阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup> d1(1 例),其中 Her-2 阳性组有 15 例同时加赫赛汀靶向治疗。3~4 周为 1 个周期。每 2 个周期采用重复的影像学方法评价疗效。

根据 RECIST 1.1 实体瘤缓解评估标准,完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ ;疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和和有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。客观有效率(ORR)按 CR + PR 统计,疾病控制率(DCR)按 CR + PR + SD 统计。疾病进展时间(TTP)为开始治疗至末次随访或疾病进展时间。治疗前行影像学检查(CT),入选病例至少有 1 个或 1 个以上可测量病灶,每 2~3 个周期结束后有影像学复查并评价疗效,评价为 CR 或 PR,原方案化疗继续。PD 患

**[基金项目]** 江苏省自然科学基金面上项目(BK2012873)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:wu@njmu.edu.cn

者,多数病例更换治疗方案,极少数患者停止治疗。SD 患者部分继续原方案治疗或部分更换治疗方案。

根据 CTCAE 4.0 修订版对不良反应进行评价,分为 0~IV 级。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 版统计软件包进行统计分析。对不同分组计数资料进行 Pearson's  $\chi^2$  检验 (或 Fisher's 确切概率法),  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。

## 2 结果

### 2.1 疗效

2 例 (均为 Her-2 阴性患者) 仅完成 1 个周期治疗, 未评价疗效, 仅评估治疗不良反应。其余 111 例均完成 2 个周期以上的治疗, 平均化疗 3.98 个周期, 可评价疗效, Her-2 阳性组 35 例 (31.5%), 1 例 CR, 15 例 PR, 15 例 SD (ORR45.7%, DCR 88.6%)。Her-2 阴性组 76 例, 1 例 CR, 16 例 PR, 37 例 SD (ORR22.4%, DCR 71.1%), 两组间 ORR ( $P=0.012$ ) 及 DCR ( $P=0.043$ ) 比较均具有显著统计学差异 (表 1)。随访截止时间 2015 年 5 月, 中位随访时间 11.85 个月, 随访期进展 98 例 (88.3%), 死亡 42 例 (37.8%), 失访 5 例, 8 例尚未达到 TTP, Her-2 阴性组 mTTP 4.0 个月 (95%CI: 3.07~4.93), mOS 27.3 个月 (95%CI: 15.70~38.90), Her-2 阳性组 mTTP 9.8 个月 (95%CI: 6.40~13.20), mOS 28.8 个月 (95%CI: 12.10~45.50), 两组间 mTTP 具有显著统计学差异 ( $P=0.005$ ), 而两组 mOS 无显著统计学差异 (图 1、2)。

### 2.2 不良反应

本组 113 例晚期乳腺癌治疗期间常见的不良反应是骨髓抑制, 主要表现为血小板和中性粒细胞减少, 大多为 1/2 级, 3/4 级中性粒细胞下降两组共 24 例 (21.2%), 17 例 (15.0%) 患者出现 3/4 级血小板下降, 有 4 例 (3.5%) 患者因血小板下降输注血小板。治疗期间未出现不良反应相关的死亡; 其他的不良反应有恶心、呕吐 (53.1%), 疲乏 (15.9%), 轻度肝功能异常 (14.2%), 周围神经炎 (11.5%) 及口腔炎, 皮疹等。

表 1 不同 Her-2 状态分组治疗疗效对比

分组	例数 (%)	ORR (%)	DCR (%)
Her-2 阳性	35 (31.5)	16 (45.7)	31 (88.6)
Her-2 阴性	76 (68.5)	17 (22.4)	54 (71.1)
P 值		0.012	0.043

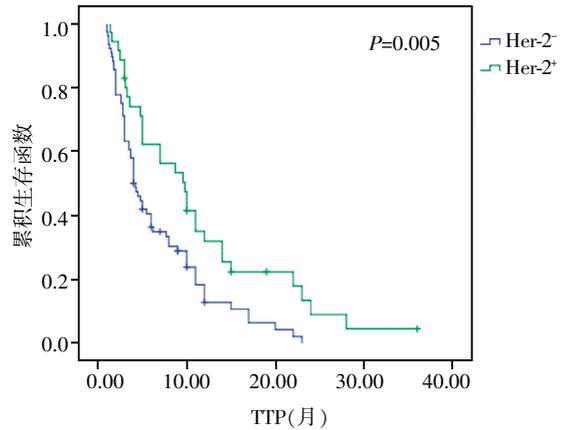


图 1 不同 Her-2 状态患者 TTP 对比

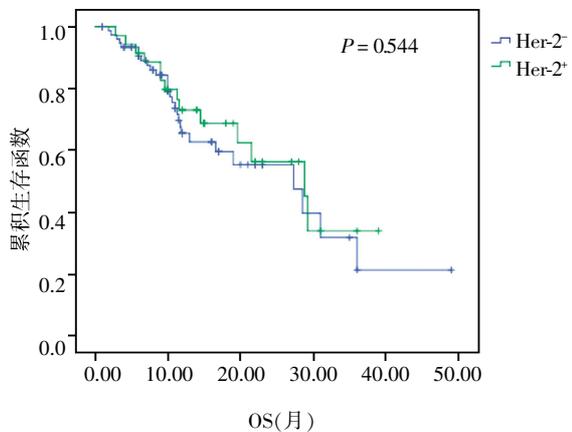


图 2 不同 Her-2 状态 OS 对比

## 3 讨论

晚期 MBC 根据患者转移部位及全身一般情况选择化疗、内分泌治疗和靶向治疗等全身药物治疗, 对于有症状的内脏转移、激素受体阴性、激素受体阳性但内分泌治疗耐药的 MBC, 仍应首选化疗<sup>[2]</sup>。全身化疗的目的为控制病情发展, 缓解患者症状, 提高生活质量, 延长患者生存期。联合化疗是治疗转移性乳腺癌的主要方法。根据 NCCN、ESMO 及中国抗癌协会的指南, 转移性乳腺癌化疗可选择药物包括紫杉类、蒽环类、长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨和铂类等。如何合理的联合应用药物, 以增加疗效并减少不良反仍需进一步的临床研究与探索。既往初步研究显示, 铂类药物用于转移性乳腺癌的治疗获得了令人鼓舞的结果。临床研究显示: 顺铂或卡铂单药用于转移性乳腺癌的一线治疗, ORR 较高 (PDD 42%~54%, CBP 32%), 但在既往经治患者中疗效较差 (ORR 均低于 10%)。在联合方案治疗的 II 期临床试验中, 铂类药物通常与紫杉醇或长春瑞滨

联用,结果报道:在无选择条件的转移性乳腺癌中,一线或二线治疗 ORR 在 40%–60%之间。近年来,铂类药物用于乳腺癌的治疗研究热点主要集中于 Her-2 阳性乳腺癌、散发性三阴乳腺癌以及存在致病性 BRCA 基因突变的患者。这些研究结果均显示出铂类药物较好的抗癌活性<sup>[3-4]</sup>。

洛铂在临床前实验中显示出更好的抗肿瘤活性<sup>[5]</sup>。在毒性方面,临床研究显示<sup>[6]</sup>,洛铂单药对乳腺癌、头颈部鳞癌、泌尿系移行上皮肿瘤、食管癌、肺癌、慢性粒细胞性白血病、卵巢癌及肝癌等均有疗效,且不良反应较低。但骨髓抑制尤其是血小板减少呈剂量限制性毒性。国内一项多中心临床研究显示:LBP 联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌 DCR 达 75.8%,ORR 达 42.4%。但 3 级血小板减少发生率 9.1%,3/4 级粒细胞减少发生率高达 57.6%<sup>[7]</sup>。Deng 等<sup>[8]</sup>最新报道的培美曲塞联合洛铂治疗蒽环类和紫杉类化疗失败的晚期乳腺癌结果显示,ORR 为 15.8%,DCR 42.1%,中位 OS 达 10.3 个月。主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应。国内外还有许多洛铂联合多西他赛、培美曲塞、长春瑞滨、紫杉醇及吉西他滨等药物治疗转移性乳腺癌的报道,均显示较好的疗效,且不良反应可以耐受<sup>[9]</sup>。本文回顾性研究分析了本院近年来应用含洛铂的联合方案治疗晚期乳腺癌患者,取得了较好的结果。

本组均为转移性乳腺癌患者,包括一线、二线和三线及超过三线的多线治疗,两组基线分布大体一致。Her-2 阳性及阴性组间 ORR、DCR 及 mTTP 对比均示明显统计学差异。Her-2 阳性组近期有效率及临床获益均优于 Her-2 阴性组,提示晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者对以洛铂为基础的方案治疗更加敏感,中位 TTP 更长。同时,也可能与 Her-2 阳性组有 42.9%的患者联合赫赛汀靶向治疗相关。截至随访结束,死亡 42 例,生存曲线尚未成熟,但两组 OS 结果分析显示未见显著统计学差异,患者生存期受人选时治疗线数,前期治疗及出现疾病进展后后续治疗等多因素影响。本回顾性分析结果可能存在偏倚,需经进一步临床研究证实。主要不良反应为骨髓抑制,两组总的 3/4 级粒细胞减少发生率为 21.2%,3/4 级血小板发生率为 15.0%。3/4 级骨髓抑制发生率较高,可能与本组患者包括较多曾反复治疗(二线、三线及以上治疗患者比例达 66.4%),且合并骨转移的患者较多(54.9%)有关。近来有研究显示,骨转移乳腺癌患者

化疗后较不合并骨转移患者骨髓抑制更显著<sup>[10]</sup>。其他不良反应包括皮疹、口腔炎、肝功能异常、恶心呕吐等,但多为 1~2 级。

据文献报告及本研究的初步结果,含洛铂的两药联合方案在治疗 MBC 中已经初步显示有较高的有效率和疾病控制率,具有对既往曾经多疗程治疗、多种常用药物失效者仍有效等优点,而且 Her-2 阳性患者可能近期获益更多,同时不良反应较轻,值得临床进一步研究,从而使广大晚期乳腺癌患者能够从中获益。

#### [参考文献]

- [1] Wheate,NJ,Walker,S,Craig,GE,et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials [J]. Dalton Trans,2010,39(35):8113–8127
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 复发转移乳腺癌化学治疗基本原则[J].中华医学杂志,2011,91(2):73–75
- [3] Isakoff SJ, Mayer EL, He L,et al. TBCRC009:A multi-center phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2015,33(17):1902–1909
- [4] Hu XiC,Zhang,Xu BH,et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer(CBCSG006): a randomised,open-label,multicentre,phase 3 trial [J]. Lancet Oncol,2015,16(4):436–446
- [5] Engel JB,Mavens T,Hahne JC,et al. Effects of lobaplatin as a single agent and in combination with TRAIL on the growth of triple negative p53 mutated breast cancers in vitro[J]. Anticancer Drugs,2012,23(4):426–436
- [6] Xie CY,Xu YP,Jin W,et al. Antitumor activity of lobaplatin alone or in combination with antitubulin agents in non small cell lung cancer [J]. Anticancer Drugs,2012,23(7),698–705
- [7] 徐兵河,袁 芑,冯继峰,等. 洛铂联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌 33 例的临床疗效[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11(12):887–894
- [8] Deng QQ,Huang XE,Li HY,et al. Phase II trial of Loboplatin and pemetrexed for patients with metastatic breast cancer not responding to anthracycline or taxanes [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2013,14(1):413–417
- [9] 刘德林,孙蔚莉,武 渊,等. 含洛铂的联合方案治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(2):129–132
- [10] 李 杨,张 季,沈丽达,等. 乳腺癌骨转移化疗后骨髓抑制的临床分析[J]. 实用肿瘤杂志,2013,28(3):287–291

[收稿日期] 2015–07–19