

含脂质体多柔比星的联合化疗方案治疗晚期乳腺癌的临床观察

武 渊,孙蔚莉,袁 渊,刘德林*

(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:观察以脂质体多柔比星为主的联合化疗方案治疗晚期乳腺癌的临床疗效及不良反应。方法:收集 2011 年 1 月—2014 年 12 月 43 例复发/转移性乳腺癌患者,患者均给予脂质体多柔比星为主的联合方案治疗,脂质体多柔比星给药剂量 30 mg/m²。合并抗肿瘤药物按常规方法给药。21~28 d 为化疗 1 周期。至少化疗 2 个周期后评价疗效和不良反应。结果:全组 43 例患者可评价疗效和不良反应。其中,完全缓解 1 例,部分缓解 14 例,疾病稳定 16 例,疾病进展 12 例,客观有效率为 34.9%,临床获益率 72.1%,中位疾病进展时间 4.5 个月。主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应、疲乏、肝功能损害及手足综合征等,未见明显的心脏毒性。结论:以脂质体多柔比星为主的联合化疗治疗晚期乳腺癌疗效较好,不良反应可以耐受。

[关键词] 乳腺癌;脂质体多柔比星;化疗

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1787-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20151230

多柔比星是乳腺癌临床治疗的基石类药物,脂质体多柔比星作为由脂质体包封的蒽环类药物,因其独特的药理作用,突破了既往剂量限制的局限性,拓宽了多柔比星的临床应用。目前,国内有关该药在晚期乳腺癌患者临床应用的研究报道较少。本院从 2011 年 1 月—2014 年 12 月,采用含脂质体多柔比星的联合方案治疗复发/转移性乳腺癌,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

局部复发或转移性晚期乳腺癌患者共 43 例,均经细胞/组织病理学确诊,年龄 21~77 岁,中位年龄 50 岁。病理类型,浸润性导管癌 40 例,浸润性小叶癌 2 例,髓样癌 1 例。1 例免疫组化不详。43 例中 28 例存在内脏转移,且大部分病例均为多器官转移,合并淋巴结转移 25 例,肺转移 15 例,肝转移 12 例,骨转移 18 例,脑转移者 3 例。6 例为一线治疗,37 例为二线及以上治疗。大部分患者(35 例,81.4%)之前在新辅助或辅助治疗阶段接受过蒽环类药物化疗方案。

1.2 方法

脂质体多柔比星剂量为 30 mg/m²;联合治疗药物包括白蛋白紫杉醇 260 mg/m² d1(6 例)、多西他赛 75 mg/m² d1(10 例)、紫杉醇 175 mg/m² d1(15

例)、吉西他滨 1 000 mg/m² d1、8(5 例)、长春瑞滨 25 mg/m² d1、5(7 例)。21~28 d 为 1 周期,每 2 个周期影像学检查评价疗效。有效者(CR+PR+SD)继续原方案化疗,4 周期后进行疗效确认,疾病进展者更换治疗方案。化疗用药前常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂进行预防性止吐治疗。

疗效评定标准:根据实体瘤疗效评估标准(RECIST 1.1),分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病进展(PD),疾病稳定(SD)。客观有效率(ORR)按 CR + PR 统计,临床获益率(CBR)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。

安全性评定标准:每周周期后根据 CTCAE 4.0 修订版评价不良反应,分为 0~IV 级。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 版统计软件包进行统计分析。对不同分组计数资料进行卡方检验或 Fisher 确切概率法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法(TTP 时间的组间比较方法:Log-Rank 检验)。

2 结果

2.1 治疗疗效

43 例患者均完成 2 个周期以上的治疗,中位化疗 4 个周期,均可评价疗效,全组 ORR 34.9%,CBR 72.1%;其中 CR 1 例,PR 14 例,SD 16 例,PD 12 例。随访截止时间 2015 年 5 月 31 日,中位随访时间 5.6

[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:delinn@sohu.com

个月,随访期进展 36 例,中位疾病进展时间为 4.5 个月(图 1)。ER 和(或)PR 阳性者 26 例,其中 8 例 PR,1 例 CR (ORR 34.6%),ER/PR 阴性者 16 例,其中 6 例 PR (ORR 37.5%),两组 ORR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 Her-2 阳性组 14 例,其中 CR+PR 4 例 (ORR 28.6%),与 Her2 阴性组 28 例,CR+PR 11 例 (ORR 39.3%) 组间有效率比较,差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。激素受体(HR)状态与 Her-2 状态分组对比,CBR 无统计学差异。此外,根据 HR 和 Her-2 状态分层分析 TTP,均未发现存在统计学差异(图 2,3)。

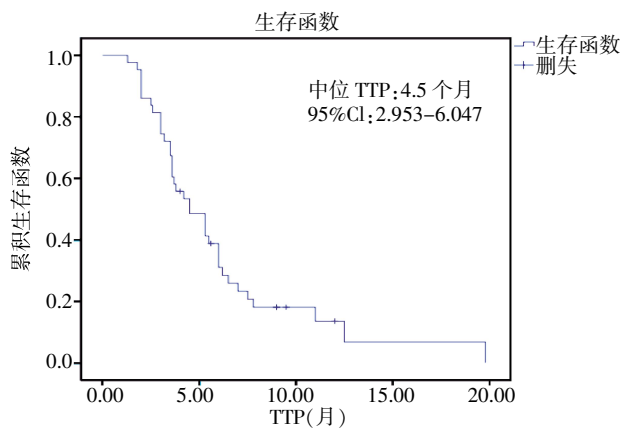


图 1 含脂质体多柔比星方案治疗晚期乳腺癌的 TTP 曲线

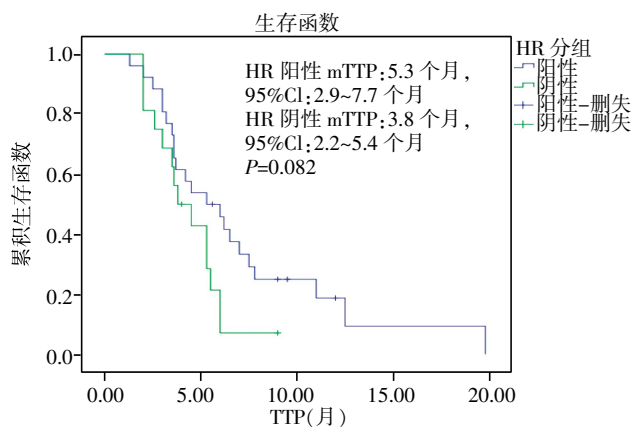


图 2 HR 状态分组 TTP 曲线对比

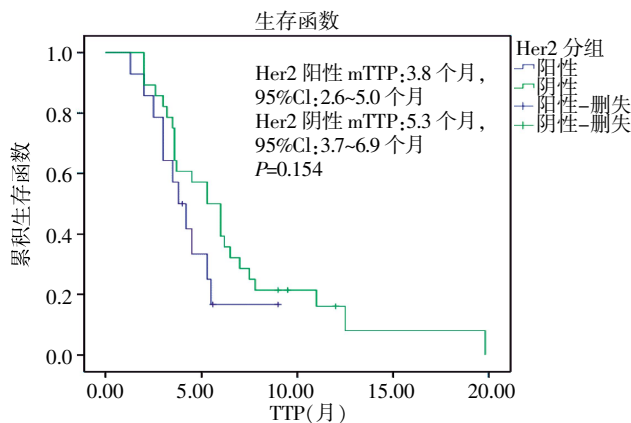


图 3 Her2 状态分组 TTP 曲线对比

2.2 不良反应

本组 43 例复治性晚期乳腺癌治疗期间常见的不良反应是骨髓抑制,主要表现为贫血、血小板和白细胞减少,大多为 1/2 级,11 例出现 3/4 级白细胞下降达 (25.6%),4 例出现 3/4 级血小板下降 (9.3%),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、疲乏、肝功能损害及手足综合征等,多数为 1/2 级。治疗期间未见明确的治疗相关的 ECG 异常,包括心动过速、S-T 段下移、T 波改变。整个治疗及随访阶段,未观察到 LVEF 降低 >10%、绝对值 <55% 以及心肌病、心力衰竭的发生。

3 讨论

目前含蒽环类药物的化疗方案是早期乳腺癌辅助治疗及晚期乳腺癌解救治疗的标准方案。然而,就像一把双刃剑,其高效的抗肿瘤活性却伴随着严重的心脏毒性。相关研究报道^[1],以多柔比星为主的化疗方案在临床应用中,心力衰竭的发生率为 5%~48%,并且通常发生在药物累积剂量达 300~500 mg/m²。因此,限制了蒽环类药物在晚期乳腺癌患者的临床应用。

近年来,脂质体成为一种新型的靶向药物载体,与传统剂型相比,脂质体多柔比星是一种用脂质体作为载体包裹的多柔比星,并且在其表面经聚乙二醇(PEG)修饰后,空间结构稳定,不易与血浆蛋白结合,往往被称为隐匿型脂质体多柔比星,具有血液浓度高、血浆循环时间长、心脏毒性低、肿瘤靶向性的特征,在乳腺癌的临床治疗中优于传统的蒽环类药物^[2]。一项非劣效性 III 期临床研究^[3]结果显示,晚期乳腺癌患者一线予以脂质体多柔比星或传统多柔比星治疗,疗效相似,PFS 分别为 6.9 个月和 7.8 个月,ORR 分别为 33%和 38%。在脂质体多柔比星组中未见心衰,而多柔比星组有 10 例出现心衰。德国的一项回顾性研究^[4]中 141 例晚期复治乳腺癌患者予以脂质体多柔比星治疗,中位 TTP 6.5 个月,且 29%的患者完成至少 6 个周期的化疗,但未有患者 LVEF 下降 >15%。另一项回顾性研究^[5]分析显示脂质体多柔比星治疗方案晚期乳腺癌中位 TTP 时间为 4 个月。在一项 III 期临床研究中^[6],单独予以多西紫杉醇或多西紫杉醇联合脂质体多柔比星 (30 mg/m²) 治疗既往接受过蒽环类药物的晚期乳腺癌患者,和单独用药组相比,联合药物组 TTP 从 7 个月提高到 9.8 个月,ORR 从 26%提高到 35%。联合治疗未增加心脏毒性,但 24%的患者出现

手足综合征, 口炎的发生率也明显升高(12% vs. 1%)。该项研究表明,以脂质体多柔比星为主的联合化疗方案更为有效,而且患者即使既往曾经接受过蒽环类药物,再次联合脂质体多柔比星治疗,心脏毒性未见增加。最近的几项 II 期临床研究^[7-8]还尝试了脂质体多柔比星联合长春瑞滨、吉西他滨等用于治疗转移性乳腺癌,结果表明这些组合方案安全有效,并显著降低多柔比星诱导的心脏毒性。

在本组病例中,在接受以脂质体多柔比星为主的化疗方案后,全组 ORR 34.9%, CBR 72.1%, 中位 TTP 为 4.5 个月, 研究结果显示脂质体多柔比星对晚期乳腺癌治疗疗效较好,与相关文献报道相似。以 HR 和 Her-2 状态进行分层分析,组间 CBR 及 TTP 均未见统计学差异。

本研究中观察到,含脂质体多柔比星的联合化疗方案不良反应可以耐受,与传统的多柔比星相比,具有明显优势,尤其在心脏毒性方面。本组患者中,81.4%的患者既往接受过蒽环类药物(在新辅助或辅助治疗),有 31 例患者接受联合紫杉类药物化疗,均未见明显的心脏毒性。其他较为严重的不良反应主要是血液系统毒性,3、4 级白细胞减少发生率为 25.6%,3、4 级血小板降低的发生率为 9.3%。与其他国外类似研究报道^[9]相比,本组的 3、4 级骨髓抑制发生率较高,可能与患者大多为二线及以上治疗(86.0%)且合并骨转移(41.9%)有关。

本研究病例数相对较少,随访时间较短,未获得中位总生存时间,仍需要进一步研究分析,为临床治疗晚期乳腺癌提供更加充足的证据。

[参考文献]

[1] Minisini AM, Andretta C, Fasola G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in elderly patients with metastatic breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8 (3):331-342

[2] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and

human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 (5): 419-436

- [3] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (3): 440-449
- [4] Rom J, Bechstein S, Domschke C, et al. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2014, 25: 219-224
- [5] Perez AT, Domenech GH, Frankel C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) for metastatic breast cancer: the Cancer Research Network Inc., experience[J]. *Cancer Invest* 2002, 20 (Suppl 2): 22-29
- [6] Sparano JA, Makhson AN, Semiglazov VF, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant -adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27): 452-4529
- [7] Mlineritsch B, Schabel-Moser R, Andel J, et al. Multicenter phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with metastatic breast cancer[J]. *Onkologie*, 2009, 32(1-2): 18-24
- [8] Jacquin JP, Chargari C, Thorin J, et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in metastatic breast cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(1): 18-21
- [9] Trudeau ME, Clemons MJ, Provencher L, et al. Phase II multicenter trial of anthracycline rechallenge with pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer previously treated with adjuvant anthracyclines [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5906-5910

[收稿日期] 2015-07-29