

## 紫杉醇血药浓度监测在乳腺癌新辅助治疗中的临床应用

武 渊,张 琰,彭 伟,张莉莉,胡赛男,杨德良,冯继锋,沈 波\*

江苏省肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所,南京医科大学附属肿瘤医院内科,江苏 南京 210009

**[摘要]** 目的:通过对紫杉醇血药浓度进行监测,研究接受紫杉醇化疗的中国乳腺癌人群中紫杉醇在药理学参数上的个体差异,并分析紫杉醇的药理学参数血药浓度 $0.05 \mu\text{mol/L}$ 以上时间( $T_{c>0.05}$ )与毒性和疗效相关性。方法:入组2015年7月—2016年6月江苏省肿瘤医院收治的80例乳腺癌患者,给予紫杉醇为基础的新辅助治疗方案,每3~4周为1个周期,接受2~6个周期化疗。在紫杉醇滴注开始后( $24 \pm 6$ )h采集外周血样本,进行紫杉醇血药浓度检测,以及 $T_{c>0.05}$ 的计算,根据计算结果分析不同个体间的差异性;并按照 $T_{c>0.05}$ 将人群分为3组: $>35$  h组(大于治疗窗), $26\sim35$  h组(治疗窗), $<26$  h组(小于治疗窗),统计分析不同组别间骨髓抑制发生率及临床治疗疗效的差异,从而探讨 $T_{c>0.05}$ 与毒性和疗效的相关性。结果:紫杉醇药理学参数 $T_{c>0.05}$ 在不同个体间的差异很大,平均值为27.35 h,变异系数为27.12%。37例(46%)患者 $T_{c>0.05}$ 在治疗窗内,11例(14%)患者 $T_{c>0.05}$ 大于治疗窗,32例(40%)患者低于治疗窗。3~4级骨髓抑制和4级骨髓抑制的发生率在3组中均存在统计学差异( $P=0.018$ 和 $P=0.003$ ),但有效率的比较3组差异没有统计学意义( $P=0.635$ )。结论:紫杉醇药代动力学参数 $T_{c>0.05}$ 与治疗不良反应以及疗效有密切联系,按照药理学参数来优化乳腺癌患者的新辅助化疗药物剂量,能够提高紫杉醇用药的安全性和有效性。

**[关键词]** 乳腺癌;紫杉醇;血药浓度

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)05-681-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180522

世界每年新发乳腺癌病例数稳居女性恶性肿瘤之首,2015年中国乳腺癌新发病例数占新发癌症的15%,同时也是45岁以下女性因癌死亡的首要原因<sup>[1]</sup>,乳腺癌的防治工作任重道远。新辅助化疗即术前辅助化疗,是乳腺癌全身治疗的重要组成部分,它使不可手术的局部晚期乳腺癌患者获得手术治疗的机会,并且提高具有较大肿瘤体积患者的保乳率,从而明显改善患者的生存质量,在临床实践中地位日益重要。因此,如何最优化地确定及使用化疗药物,一直是临床工作中急需解决的难题。紫杉醇(PTX)属于微管蛋白抑制剂,作为临床一线治疗药物广泛应用于乳腺癌的新辅助/辅助化疗<sup>[2]</sup>。与大多数化疗药物相似,紫杉醇的使用剂量通常是基于患者的体表面积(body surface area, BSA,  $\text{mg/m}^2$ )计算而得。然而,个人的遗传表征、代谢基因和酶谱组成、病理生理状态的不同以及其他外界因素均会造成个体间药物暴露的多变性,引起个体性的药

理差异<sup>[3]</sup>。基于BSA给药的患者,个体间的药理差异高达10倍,也正是这种巨大的差异造成了大多数患者紫杉醇化疗剂量未达到最佳治疗浓度,而部分患者却可能因为紫杉醇用量过高产生严重的不良反应<sup>[4]</sup>。因此,本研究通过对紫杉醇血药浓度进行监测,研究接受紫杉醇化疗的中国乳腺癌新辅助治疗人群在紫杉醇药理学参数上的个体差异,并分析紫杉醇的药理学参数血药浓度 $0.05 \mu\text{mol/L}$ 以上时间( $T_{c>0.05}$ )与毒性和疗效的相关性。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

于2015年7月—2016年6月江苏省肿瘤医院收治的80例乳腺癌初治患者,年龄28~74岁,中位年龄51岁,患者均明确病理诊断为浸润性乳腺癌,经影像学检查临床诊断TNM分期为Ⅱ期(58例)或Ⅲ期(22例),有可评价疗效的客观观察指标,ECOG评分0~1分,符合新辅助化疗指征,患者有治疗意愿,均应用以紫杉醇为基础的治疗方案作为新辅助化疗方案。

#### 1.2 方法

80例患者接受以紫杉醇(北京华素制药股份有

**[基金项目]** 江苏省科技厅社会发展项目(BE2015719, BE2017694);南京医科大学科技发展基金重点项目(2017NJMUZD140)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: shenbo987@126.com

限公司,国药准字H10980066,30 mg/支)为基础的治疗方案作为新辅助化疗方案。按体表面积给予紫杉醇 $175\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注,3 h滴注完毕,每3~4周重复1次。根据目前紫杉醇血药浓度研究报道<sup>[5]</sup>,在静脉滴注紫杉醇( $24 \pm 6$ )h使用 $\text{K}_2\text{EDTA}$ 抗凝管采集外周静脉血2~3 mL,记录采血时间。3 500 r/min离心5 min,取上层血浆,使用迪瑞CS-600B全自动生化仪,采用紫杉醇测定试剂盒(江苏长星医疗科技有限公司)测定患者的紫杉醇血药浓度,并应用紫杉醇群体药代动力学模型计算软件(美国Saladax公司提供MyCare软件)计算紫杉醇药代动力学参数 $T_{c>0.05}$ 值(h)。治疗3~4周为1个周期,给予2~6个周期化疗。每2个周期采用重复的影像学方法评价疗效。化疗用药前常规应用5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂进行预防性止吐治疗。治疗过程中观察紫杉醇的血液学毒性,并根据CTCAE 4.0修订版对不良反应进行评价,分为0~IV级。若出现不可耐受的不良反应则停药。

疗效评价按照RECIST 1.1实体瘤缓解评估标准<sup>[6]</sup>,分为完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD),进展(progress disease, PD)。有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ,获益率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗前行影像学检查,入选病例至少有1个或1个以上可测量病灶,每2~3个周期结束后影像学复查并评价疗效。CR+PR+SD者定义为临床获益,继续原方案化疗或经评估后予以手术治疗,PD者更换治疗方案或经评估后予以手术治疗。

### 1.3 统计学方法

根据患者的 $T_{c>0.05}$ 值,结合已报道的结果<sup>[7-8]</sup>,将患者分为 $T_{c>0.05}$ 小于26 h组(小于治疗窗组); $T_{c>0.05}$ 26~35 h组(治疗窗组); $T_{c>0.05}$ 大于35 h组(大于治疗窗组),并采用GraphPad统计学软件进行,不良反应和疗效的有效率采用卡方检验进行比较分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 紫杉醇血药浓度与 $T_{c>0.05}$ 参数分布情况

紫杉醇血药浓度呈正态分布,为16~156 mg/L,平均( $61.75 \pm 24.89$ )mg/L,4例患者的紫杉醇血药浓度 $> 100\text{ mg/L}$ ,6例患者紫杉醇血药浓度 $< 30\text{ mg/L}$ 。紫杉醇药理学参数 $T_{c>0.05}$ 值为13~46 h,平均27.35 h,变异系数(CV)为27.12%。37例(46%)患者的 $T_{c>0.05}$ 在治疗窗(26~35 h)内,11例(14%)患者 $T_{c>0.05}$ 大于治疗窗,32例(40%)患者低于治疗窗,如图1所示。

患者化疗基于BSA给药后,个体间的紫杉醇药代动力学差异显著。

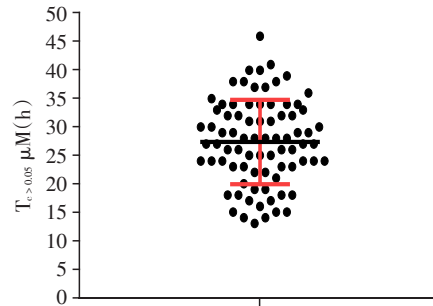


图1 80例患者紫杉醇血药浓度 $T_{c>0.05}$ 分布图

### 2.2 严重骨髓细胞学不良反应发生率

本组80例初治乳腺癌在完成2~6个周期新辅助化疗过程中,常见的不良反应是骨髓抑制,主要表现为中性粒细胞和血小板减少,3~4级骨髓抑制发生率在大于治疗窗组的患者中为72.73%,在小于治疗窗组的发生率为25%,在治疗窗组发生率为43.24%,其中4级骨髓抑制发生率在大于治疗窗组患者为45.45%;,在小于治疗窗组为3.12%;,在治疗窗组为10.81%。3~4级骨髓抑制发生率3组比较, $P=0.018$ ;4级骨髓抑制发生率3组比较, $P=0.003$ ,差异有统计学意义,说明严重骨髓抑制的发生率在不同 $T_{c>0.05}$ 之间有显著差异。

### 2.3 治疗疗效

80例患者均完成2个周期以上的治疗,平均化疗3.98个周期,可评价疗效。在治疗窗组患者PR10例(27.03%),SD 25例(67.57%),PD 2例(5.41%),有效率为27.03%,临床获益率94.59%;在大于治疗窗组患者PR 4例(36.36%),SD 7例(63.64%),有效率为36.36%,临床获益率为100%;小于治疗窗组患者PR 7例(21.88%),SD 15例(46.88%),PD 10例(31.25%),有效率为21.88%,临床获益率为68.75%。3组之间有效率比较,差异无统计学意义( $P=0.635$ )。

## 3 讨论

乳腺癌的治疗从单纯的局部手术发展到包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗等全身系统化综合治疗。其中,新辅助化疗的研究进展突飞猛进,确定了其在临床应用中的优势及价值,但在具体患者治疗过程中仍有不少问题未能明确,如治疗方案、药物剂量尚未有统一标准。

对于治疗药物而言,由于每一个患者的自身状

况(如基因代谢等)和其他外部因素均可引起药物在体内代谢、吸收、排泄等很大的个体差异。目前,PTX是乳腺癌新辅助/辅助化疗的基础类药物,使用PTX化疗的患者,这种个体差异直接表现为患者体内治疗药物的浓度不同,血药浓度太低直接导致对新辅助化疗不敏感进而延误局部治疗时机,浓度太高则会产生难以耐受的不良反应从而带来临床治疗成本增加。因此,如何合理应用PTX药物,以增加疗效并减少不良反应仍需要进一步的临床研究与探索。已有的PTX药代药效学研究结果表明<sup>[7-8]</sup>, $T_{c>0.05}$ 介于26~35 h是能够预测PTX引起的中性粒细胞减少最有效的时间段;患者3~4级血液毒性与 $T_{c>0.05}$ 大于35 h相关。

国外很多研究表明PTX基于BSA的给药方式存在药理学上的巨大差异,由于药理学参数 $T_{c>0.05}$ 与PTX的不良反应和疗效显著相关,通过药理学调节的给药方式能够提高化疗效果,降低化疗毒性。但目前这些研究大部分集中在西方人群中,对于亚洲,尤其是中国人群,相关数据还比较缺乏,仅有少量研究表明了大剂量化疗与疗效之间的相关性<sup>[9]</sup>,而PTX的血药浓度监测在乳腺癌患者中的相关研究尚未见报道。本研究首次观察中国乳腺癌患者予以基于BSA给药PTX新辅助化疗过程,进行PTX血药浓度检测,以及药代动力学参数 $T_{c>0.05}$ 的计算,研究结果显示出不同个体间的明显差异性;并按照 $T_{c>0.05}$ 将人群分为3组:大于35 h组(大于治疗窗)、26~35 h组(治疗窗)、小于26 h组(小于治疗窗),不同组别间的骨髓抑制发生率具有统计学差异,表明在中国乳腺癌患者中紫杉醇药代动力学参数 $T_{c>0.05}$ 与治疗不良有明确的相关性。通过研究可以发现,3/4级骨髓抑制不良反应随着血药浓度维持在 $T_{c>0.05}$ 的时间越长,不良反应发生率也越高。虽然在 $T_{c>0.05}$ 大于35 h的临床获益率最高,但是不良反应也最高,综合骨髓不良反应和近期疗效,本文认为紫杉醇新辅助治疗方案中的血药浓度 $T_{c>0.05}$ 在26~35 h最为合适。未来可以通过监测个体血液中的紫杉醇

药物系统暴露,并根据患者用药后具体反映出的紫杉醇药理情况,确定紫杉醇用药剂量以及其他辅助药物方案,在乳腺癌生物学特性的研究基础上,制定个体化治疗方案,选择高效、低毒的化疗方案,以提高乳腺癌新辅助化疗的疗效。

#### [参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132
- [2] Colleoni M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: any progress? [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 131-132
- [3] Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: A randomized pharmacokinetic study [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(2): 353-362
- [4] Mould DR, Fleming GF, Darcy KM, et al. Population analysis of a 24-h paclitaxel infusion in advanced endometrial cancer: A gynaecological oncology group study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(1): 56-70
- [5] Joerger M, Kraff S, Huitema AD, et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(9): 607-617
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [7] 张 琰,于韶荣,冯继锋,等.紫杉醇药代动力学参数( $T_{c>0.05}$ )与化疗药物毒性的相关性研究[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(6): 614-616
- [8] Joerger M, Pawel J, Kraff S, et al. Open-label, randomized study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of paclitaxel combined with carboplatin or cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ann Oncol, 2016, 27(10): 1895-1902
- [9] 邵 彬,余 靖,祝毓琳,等.高复发风险乳腺癌患者术后紫杉醇联合塞替哌大剂量辅助化疗的临床研究[J].肿瘤, 2013, 33(4): 334-338

[收稿日期] 2017-05-16