

长春瑞滨联合顺铂治疗蒽环类和紫杉类耐药晚期乳腺癌的临床观察

黄琰菁, 陈俊民

(海南省人民医院肿瘤内科, 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 观察长春瑞滨联合顺铂(NP)治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌的疗效及不良反应。方法 43 例蒽环类和紫杉类治疗后失败的晚期乳腺癌患者接受 NP 方案化疗: 长春瑞滨 25 mg/m² d1,8; 顺铂 20~25 mg/m² d1~3; 每 21 d 为一个周期。患者最多接受 6 个周期化疗或至疾病进展。结果 43 例患者共完成 148 个周期化疗, 中位化疗周期 3 个周期, 均可评价疗效和不良反应。其中完全缓解 3 例(7.0%), 部分缓解 18 例(41.9%), 稳定 16 例(37.2%), 进展 6 例(14.0%), 总缓解率为 48.8%, 肿瘤控制率为 86.0%。不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害及外周神经炎等, 多为 I~II 级毒性反应, III~IV 级毒性反应有白细胞减少、血小板减少及恶心呕吐。结论 NP 方案治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌疗效较好, 其不良反应可以耐受, 可推荐作为耐药晚期乳腺癌的解救方案。

【关键词】 晚期乳腺癌; 长春瑞滨; 顺铂; 抗肿瘤联合化疗

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)21-3136-03

Clinical observation of vinorelbine combined with cisplatin in the treatment of patients with anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer. HUANG Yan-jing, CHEN Jun-min. Department of Medical Oncology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and toxicities of vinorelbine combined with cisplatin (NP) in the treatment of anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer. **Methods** Forty-three patients with anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer were enrolled in this study. All patients were treated with NP protocol: vinorelbine was given at a dose of 25 mg/m² on day 1 and day 8; cisplatin was given at a dose of 20~25 mg/m² on day 1 to day 3. The combined chemotherapy was repeated every 21 days as one cycle. Patients received a maximum chemotherapy of six cycles or until disease progression. **Results** The 43 patients completed a total of 148 chemotherapy cycles with a three-cycle median per patients. Among the 43 patients, 3 patients achieved complete response (CR), 18 patients achieved partial response (PR), 16 patients had stable disease (SD), 6 patients had progressive disease (PD). The objective response rate was 48.8%, and the disease control rate was 86.0%. The main adverse effects were hematologic and gastrointestinal toxicities. Liver or renal toxicity and peripheral neuropathy were also observed. Most of adverse effects were grade I~II. **Conclusion** Vinorelbine combined with cisplatin is effective and well tolerated for patients with anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer. The combined chemotherapy protocol can be a salvage treatment regimen for resistant advanced breast cancer.

【Key words】 Advanced breast cancer; Vinorelbine; Cisplatin; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 占全身恶性肿瘤的 6%~11%, 临床上主要采取手术、联合化疗及放射治疗等综合治疗^[1]。约有 50% 的乳腺癌患者经手术治疗可治愈, 其余患者在治疗后 5 年内发生复发或转移而导致治疗失败, 甚至最终导致患者死亡^[2]。含蒽环类或紫杉类药物的化疗方案仍是目前公认治疗最有效的方案, 复发或转移性乳腺癌患者多在术后辅助化疗或一线治疗中使用过上述方案并可能产生耐药性。目前复发或转移性乳腺癌尚无标准治疗方案, 本文采

用长春瑞滨联合顺铂(NP)治疗蒽环类和紫杉类药物化疗后失败的转移性晚期乳腺癌 43 例, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 入选标准 经手术切除或穿刺活检病理组织学确诊的乳腺癌; 接受过 ≥ 2 个周期蒽环类、紫杉类药物化疗后疾病进展; 有客观可评价病灶; 体力状况 ECOG 评分 ≤ 2 分; 预计生存期 > 3 个月; 入组前 1 个月内未行化疗或放疗; 血常规、肝肾功能及心电图基本正常, 无化疗禁忌证。

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(编号: 310132)

通讯作者: 黄琰菁。E-mail: 13976868269@163.com

1.2 临床资料 纳入 2008 年 1 月至 2012 年 12 月期间海南省人民医院收治的晚期乳腺癌患者共 43 例。均为女性,年龄 35~63 岁,平均(47.3±8.2)岁。绝经前 14 例,绝经后 29 例。其中,浸润性导管癌 32 例,浸润性小叶癌 6 例,黏液腺癌 3 例,髓样癌和乳头状癌各 1 例。复发转移部位:骨转移 19 例(均合并内脏转移),肺脏转移 18 例,肝脏转移 15 例,淋巴结转移 9 例,软组织转移 5 例,脑转移 3 例(均合并脑外转移),胸膜转移 2 例。单个或多个转移部位患者分别为 11 例和 32 例。雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)阳性者 35 例,ER、PR 均阴性者 8 例。Her-2 (免疫组化法)阴性或弱阳性(1+)者 19 例,阳性或强阳性(2+或 3+)者 24 例。均获得患者知情同意。

1.3 治疗方法 长春瑞滨(商品名:盖诺) 25 mg/m² 加入生理盐水 100 ml 中,快速静脉滴注,化疗第 1 天和第 8 天;顺铂 20~25 mg/m²,化疗第 1 天至第 3 天,加入生理盐水 250 ml 中,静脉滴注;每 21 d 为一个周期。长春瑞滨静脉滴注前后给予地塞米松 5 mg 静脉滴注,并用生理盐水快速冲管。化疗前及化疗期间予 5-羟色胺 3 受体拮抗剂止吐治疗。

1.4 疗效评价 每 2 个周期化疗后行全面检查评价疗效。按实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价疗效,分为完全缓解 CR (所有目标病灶消失)、部分缓解 PR (基线病灶最大径之和至少减少 30%)、病变进展 PD (基线病灶最大径之和至少增加 20%或出现新病灶)及病变稳定 SD (基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD)。总缓解率(OR)=CR+PR。

1.5 不良反应 治疗前后复查血常规、肝肾功能及心电图检查。不良反应根据美国国立癌症研究院(NCI)抗癌药物毒副反应分级标准评价。

1.6 统计学方法 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行处理。计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 全部 43 例患者接受了 2~6 个周期化疗,中位化疗周期 3 个周期,共完成 148 个周期化疗,均可评价疗效。其中 CR 3 例(7.0%),PR 18 例(41.9%),SD 16 例(37.2%),PD 6 例(14.0%),总缓解率为 48.8%,肿瘤控制率为 86.0%。NP 方案疗效与各临床特征的关系见表 1。结果显示,NP 方案疗效与年龄、月经状况、体力状况、转移部位、激素受体及 Her-2 均无关($P>0.05$)。值得注意的是,仅有淋巴结或软组织转移的晚期乳腺癌 NP 方案治疗疗效较好,总有效率达 71.4%,高于合并内脏转移的乳腺癌。

表 1 NP 方案疗效与临床特征的关系

临床特征	例数	CR+PR(例)	总缓解率(%)	P 值
年龄				0.502
≤35 岁	9	3	33.3	
>35 岁	34	18	52.9	
ECOG 评分				0.396
0~1 分	28	15	53.6	
2 分	15	6	40.0	
绝经情况				0.585
绝经前	14	6	42.9	
绝经后	29	15	51.7	
转移灶部位				0.372
软组织或淋巴结	7	5	71.4	
内脏转移	36	16	44.4	
激素受体测定				0.270
ER、PR 均阴性	8	2	25.0	
其他	35	19	54.3	
Her-2 情况				0.658
阴性或 1+	19	10	52.6	
2+~3+	24	11	45.8	

2.2 不良反应 NP 方案的不良反应主要为胃肠道反应及骨髓抑制。恶心、呕吐发生率为 74.4%,腹泻发生率为 7.0%;白细胞减少发生率为 79.1%,贫血发生率为 37.2%,血小板减少发生率为 23.3%;肝功能损害发生率为 39.5%;肾功能损害发生率为 32.6%;口腔炎发生率为 25.6%;外周神经炎发生率为 27.9%(见表 2)。主要为 I~II 级毒性反应,III 级以上毒性反应较少见。因所有患者均在化疗前行深静脉置管术,故未观察到静脉炎发生。

表 2 NP 方案的不良反应[例(%)]

不良反应	I~II 级	III~IV 级
恶心、呕吐	23 (53.5)	9 (20.9)
白细胞减少	22 (51.2)	12 (27.9)
血小板减少	8 (18.6)	2 (4.7)
血红蛋白下降	16 (37.2)	0 (0)
肝功能损害	17 (39.5)	0 (0)
肾功能损害	14 (32.6)	0 (0)
口腔炎	11 (25.6)	0 (0)
外周神经炎	12 (27.9)	0 (0)
腹泻	3 (7.0)	0 (0)

3 讨论

含蒽环类或紫杉类药物的化疗方案仍是目前公认疗效较好的方案,常应用于乳腺癌的新辅助化疗、辅助化疗及姑息化疗等。但在治疗中有 20%~30% 的患者会对蒽环类或紫杉类药物出现耐药性^[3],而蒽环类和紫杉类药物治疗后失败的晚期乳腺癌患者再化疗有效率为 33.0%~38.3%^[4]。在姑息解救方案中应

选择与上述两类药物无交叉耐药并且有效的方案。随着对乳腺癌化疗研究的进展,长春瑞滨、吉西他滨、卡培他滨、顺铂及分子靶向药物等逐步应用于乳腺癌化疗^[5]。

长春瑞滨是新型半合成的长春碱类药物,属于细胞周期特异性药物,通过阻滞微管聚合和诱导微管解聚,使肿瘤细胞停滞于有丝分裂中期从而阻止肿瘤增殖^[6]。顺铂为细胞周期非特异性药物,有类似烷化剂的作用,能与 DNA 单链或双链产生交联从而抑制 DNA 复制和转录。长春瑞滨和顺铂二者作用机制不同、副反应不重叠,均与蒽环类或紫杉类药物无交叉耐药^[2,7]。长春瑞滨每周给药方案单药治疗乳腺癌的有效率为 35%~50%^[8],顺铂单药一线治疗转移性乳腺癌的有效率为 50%,但对于复治患者有效率小于 10%^[9]。两药联合治疗的疗效高于单药治疗,并且顺铂与其他化疗药物联合使用可克服肿瘤对其产生耐药性^[2]。

本研究采用 NP 方案治疗 43 例蒽环类和紫杉类药物治疗后失败的晚期乳腺癌患者,CR 3 例(6.9%),PR 18 例(41.9%),SD 16 例(37.2%),PD 6 例(14.0%),总缓解率为 48.8%,肿瘤控制率为 86.0%,显示出 NP 方案对耐药晚期乳腺癌有较好的疗效。影响化疗疗效的相关因素分析显示,ER 或 PR 阳性患者疗效优于激素受体阴性患者(54.3% vs 25%, $P>0.05$),而 Her-2 高表达的患者缓解率稍低于 Her-2 低表达或不表达的患者(45.8% vs 52.6%, $P>0.05$)。仅有淋巴结或软组织转移患者的缓解率较有内脏转移患者更好,分别为 71.4%、44.4% ($P>0.05$),说明内脏转移患者疗效差、预后差。而年龄、月经状况、体力状况均与疗效无相关性($P>0.05$)。

NP 方案的主要不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应、外周神经炎及静脉炎等。本研究中骨髓抑制的发生率较高。其中白细胞减少发生率为 79.1% (Ⅲ~Ⅳ级发生率为 27.9%),血小板减少发生率为 23.3% (Ⅲ~Ⅳ级发生率为 4.7%),贫血发生率为 37.2%。经粒细

胞集落刺激因子、白细胞介素-11 及营养支持治疗后均恢复正常,极少数重度骨髓抑制的患者化疗周期延长至 28 d。胃肠道反应较常见,发生率为 81.4%,Ⅲ级以上恶心、呕吐的发生率为 20.9%。经相应的对症支持治疗后症状可缓解,不影响化疗的进行。其他的不良反应有肝功能损害(39.5%)、肾功能损害(32.6%)、口腔炎(25.6%)及外周神经炎(27.9%),均为 I~II 级毒性反应,经治疗可恢复正常或停药后逐渐缓解,不影响治疗疗程。因化疗前已行深静脉置管,故避免了静脉炎的发生。

综上所述,NP 方案治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌有较好的缓解率,毒副反应可以耐受,可推荐作为晚期乳腺癌的解救方案。

参考文献

- [1] 江泽飞,宋三泰.紫杉醇在乳腺癌化疗临床应用的新进展[J].中国癌症杂志,2003,13(4):289-292.
- [2] 王利平,秦玲,黄朝刚,等.吉西他滨联合顺铂治疗耐药晚期乳腺癌 42 例疗效观察[J].海南医学,2011,22(5):33-35.
- [3] 左丽,徐迎春,陶莉,等.长春瑞滨联合希罗达治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌临床分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(19):1443-1445.
- [4] Yardley DA. Activity of ixabepilone in patients with metastatic breast cancer with primary resistance to taxanes [J]. Clin Breast Cancer, 2008, 8(6): 487-492.
- [5] Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(24): 1780-1791.
- [6] Capasso A. Vinorelbine in cancer therapy [J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(8): 1065-1071.
- [7] 唐黎,申剑,武明花,等.卡培他滨联合长春瑞滨治疗复发转移性乳腺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(1):67-69.
- [8] Lewis R, Bagnall AM, King S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2002, 6(14): 1-269.
- [9] 张俊凯,潘佩玲,彭杰文,等.国产吉西他滨联合顺铂在转移性乳腺癌化疗的临床研究[J].海南医学,2006,17(4):23-24.

(收稿日期:2013-05-31)