

替吉奥联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌的临床观察

任章霞^{1*}, 李凡¹, 杨蕙嘉¹, 龙建林^{2#} (1. 广安市人民医院烧伤甲状腺乳腺外科, 四川广安 638000; 2. 广安市人民医院肿瘤科, 四川广安 638000)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4571-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.23

摘要 目的: 观察替吉奥胶囊联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌的疗效及安全性。方法: 31例女性复发转移性乳腺癌患者均给予多西他赛 75 mg/m², d₁。从给予多西他赛治疗前一天开始, 给予口服地塞米松 8 mg, bid, 连用 3~5 d; 替吉奥胶囊 80 mg/m², 早、晚饭后各服 1 次, d₁~d₁₄。3 周为 1 个周期, 2 个周期后评价疗效及毒性反应, 随访 12 个月。结果: 所有患者接受至少 2 个周期的治疗后总有效率为 48.4%, 临床获益率为 65.5%; 主要毒性反应为血液学毒性和消化道反应, 且所有患者均未见明显心、肾毒性。随访 12 个月, 24 例存活, 生存率为 77.4%。结论: 替吉奥胶囊联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌疗效显著, 且安全性较好。

关键词 替吉奥胶囊; 多西他赛; 蒽环类药物; 复发转移性乳腺癌

Clinical Observation of Tiji'ao Combined with Docetaxel in the Treatment of Anthracycline-resistant Recurrent Metastatic Breast Cancer

REN Zhang-xia¹, LI Fan¹, YANG Hui-jia¹, LONG Jian-lin² (1. Dept. of Burn, Thyroid and Breast Surgery, Guang'an Municipal People's Hospital, Sichuan Guang'an 638000, China; 2. Dept. of Oncology, Guang'an Municipal People's Hospital, Sichuan Guang'an 638000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Tiji'ao capsule combined with docetaxel in the treatment of recurrent metastatic breast cancer (MBC) resistant to anthracycline. METHODS: 31 female patients with recurrent MBC were selected and treated with docetaxel 75 mg/m², d₁. They also received routine treatment since the beginning: dexamethasone 8 mg, bid, po, for consecutive 3-5 day and Tiji'ao capsule 80 mg/m², once after breakfast and supper, d₁-d₁₄. A treatment course lasted for 3 weeks. Therapeutic efficacy and toxic reaction were evaluated after 2 weeks, and 12 months follow-up were performed. RESULTS: Total effective rate was 48.4% and clinical benefit rate was 65.5% after all patients received 2 treatment courses at least. Main toxic reactions were hematologic toxicity and gastrointestinal response. No obvious heart and kidney toxicity was found. After 12 months follow-up, there were 24 survival cases with survival rate of 77.4%. CONCLUSIONS: Combination of Tiji'ao capsule combined with docetaxel in the treatment of MBC resistant to anthracycline could achieve superior response and sound safety.

KEY WORDS Tiji'ao capsule; Docetaxel; Anthracycline drugs; Recurrent metastatic breast cancer

反应使血管紧张素 II 受体水平降低, 从而抑制肾素-血管紧张素系统的活性, 阻止心肌细胞肥厚, 延缓房颤的心房重构和电重构, 抑制房颤的再发生^[1]; (3) 抑制炎性细胞因子的产生, 减少心肌炎性细胞浸润和间质纤维化, 从而缩短房颤持续时间^[1]; (4) 促进心肌中新生血管的形成, 改善冠状动脉供血, 减少心衰患者心房颤动和心室颤动的发生, 从而减少致死率; (5) 降低斑块脂质, 稳定缩减脂质斑块, 从而减少缺血事件的发生^[6]; (6) 改善血管内皮功能, 抑制血小板的聚集, 预防血栓形成, 从而降低栓塞性疾病的发生^[7]。

综上所述, 阿托伐他汀钙治疗老年心力衰竭合并阵发性房颤具有较好的疗效, 应尽早长期使用, 可改善预后, 且安全性较好。

参考文献

[1] 孙瑜, 柏愚, 赵仙先. 他汀类药物的调脂外作用[J]. 心血管

* 主治医师。研究方向: 乳腺、甲状腺病治疗。电话: 0826-2229881。E-mail: rzx1974@163.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 肿瘤生物治疗的基础与临床。E-mail: Ga_longjianlin@163.com

病学进展, 2003, 24(1): 4.

[2] Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure[J]. *JAMA*, 2002, 287(5): 628.

[3] 李满生, 王会霞, 石建克, 等. 阿托伐他汀钙在胺碘酮反复持续性心房颤动中的作用观察[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(5): 411.

[4] Go AS, Lee WY, Yang J, et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure[J]. *JAMA*, 2006, 296(17): 2105.

[5] 巫颖, 李绍发. 阿托伐他汀钙联合曲美他嗪对缺血性心肌病患者心功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(7): 621.

[6] 张林, 熊明, 阳波, 等. 阿托伐他汀钙对老年颈动脉斑块面积的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(3): 317.

[7] 张丽霞, 吴学明. 阿托伐他汀钙对兔血管内皮的保护作用[J]. 河北医药, 2011, 33(1): 30.

(收稿日期: 2013-08-05 修回日期: 2013-09-23)

乳腺癌是导致女性死亡的最常见的恶性肿瘤。蒽环类药物和紫杉醇类药物已被临床广泛用于乳腺癌根治术后的辅助治疗或晚期乳腺癌的一线化疗,但由于肿瘤细胞的耐药性,在很大程度上限制了这两类药物在复发转移性乳腺癌中的挽救治疗^[1]。近年来有研究显示,氟尿嘧啶的衍生物卡培他滨联合人工合成的紫杉醇类药物多西他赛在蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌的治疗中有效率可达55%~72%^[2-3]。在日本,替吉奥作为氟尿嘧啶的衍生物,常被用作蒽环类或紫杉醇类药物耐药的复发转移性乳腺癌的挽救治疗^[4]。鉴于此,笔者观察了我院31例采用替吉奥胶囊联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌患者的疗效及安全性,也取得了满意效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2010年3月—2012年12月收治的31例经病理组织学或细胞学确诊的女性复发转移性乳腺癌患者。所有患者或其家属均知情同意参加本研究,且签署了知情同意书。纳入标准:(1)既往根治术后给予蒽环类药物辅助治疗后复发转移,或复发转移后给予蒽环类药物治疗无效的患者;(2)诊断为晚期转移性乳腺癌,未行手术治疗,曾接受过蒽环类药物治疗无效的患者;(3)均有可评价的临床疗效或影像学病灶;(4)4周内未给予其他抗癌药物或放射治疗史;(5)预计生存期3个月以上者;(6)治疗前血常规,肝、肾功能,心电图基本正常者。患者平均年龄(52±8.4)岁,其他一般资料见表1。

表1 患者一般资料(n=31)

Tab 1 General information of patients(n=31)

项目	内容	病例,例(%)
美国东部肿瘤协作组活动状态(ECOGPS)评分	0~1分	21(67.7)
	1~2分	10(32.3)
手术状态	根治术后	26(83.8)
	未手术	5(16.2)
绝经状态	绝经前	13(41.9)
	绝经后	18(58.1)
雌激素(ER)受体状态	阳性	14(45.2)
	阴性	17(54.8)
孕激素PR受体状态	阳性	16(51.6)
	阴性	15(48.4)
人表皮生长因子-2(HER-2)状态	阳性	7(22.6)
	阴性	24(77.4)
转移部位数量	单个	19(61.3)
	多个	12(38.7)
病理类型	浸润性导管癌	26(83.9)
	浸润性小叶癌	3(9.7)
	其他	2(6.4)
转移部位	单纯内脏转移	21(67.7)
	单纯骨转移	4(12.9)
	骨及脏器联合转移	6(19.4)
蒽环或紫杉醇类耐药后接受的化疗方案	吉西他滨	24(77.4)
	卡培他滨	11(35.5)
	长春瑞滨	26(83.9)
本方案治疗时机	二线	5(16.1)
	三线	18(58.1)
	四线	8(25.8)

1.2 治疗方法

所有患者均给予多西他赛(齐鲁制药有限公司)75 mg/m², d₁,从给予多西他赛治疗前一天开始,常规给予地塞米松8 mg, bid,口服,连用3~5 d;替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司)80 mg/m²,早、晚饭后各服1次, d₁~d₁₄。3周为1个周期,至少进行2个周期的治疗,最多不超过6个周期。若治疗中出现疾病进展则更换为其他治疗方案。常规预防使用止吐药物和粒细胞集落刺激因子。

1.3 毒性反应分级

参照美国国立癌症研究院不良事件通用毒性标准第3版(NCI-CTCAE V3.0)进行毒性反应评价,分为I~IV级。

1.4 疗效判定标准

所有患者接受至少2个周期的治疗后评价疗效,按2000年实体瘤的疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总有效率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%;临床获益率(CBR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

1.5 随访

所有患者随访12个月。观察患者的中位无进展生存期(PFS)和中位生存期(OS),PFS为治疗开始到第一次PD或死亡的时间,OS为治疗开始到死亡或末次随访的时间。

2 结果

2.1 患者毒性反应情况

本研究中患者的毒性反应主要集中于血液学、消化道、眼角、结膜炎、肝功能异常和神经系统方面。所有患者均未见明显心、肾毒性。患者毒性反应情况见表2。

表2 患者毒性反应情况[n=31,例(%)]

Tab 2 Toxic reaction of patients [n=31, case (%)]

毒性反应	临床表现	I~II级	III~IV级
血液学	中性粒细胞减少	8(25.8)	5(16.1)
	血小板减少	11(35.5)	0(0)
	贫血	9(29.0)	0(0)
消化道	恶心、呕吐	16(51.6)	1(3.2)
	腹泻	11(35.5)	1(3.2)
其他	眼角、结膜炎	13(41.9)	2(6.4)
	手足综合征	17(54.8)	2(6.4)
	疲乏	21(67.7)	0(0)
肝功能异常		11(35.5)	0(0)
神经系统		8(25.8)	0(0)

2.2 患者疗效评价

所有患者均在接受至少2个周期的治疗后进行疗效评价,结果见表3。

表3 患者疗效评价(例)

Tab 3 Evaluation of therapeutic efficacy(case)

项目	例数	CR	PR	SD	PD	ORR, %	CBR, %
所有患者	31	1	14	8	8	48.4	65.5
单个部位转移	19	1	9	5	4	52.6	78.9
多个部位转移	12	0	5	3	4	41.7	66.7
卡培他滨耐药	11	0	2	3	6	18.2	45.5
本方案治疗时机	二线	5	1	2	1	60.0	80.0
	三线	18	0	9	5	50.0	77.8
	四线	8	0	3	2	37.5	62.5

2.3 患者随访

本研究没有失访病例。随访12个月后,24例存活,生存率为77.4%,7例死亡。PFS为7.3个月,OS因随访时间内死亡人数低于50%,无法计算。

3 讨论

在整个乳腺癌病程中大约有50%的患者发生转移,针对Her-2基因的赫赛汀、拉帕替尼等新的分子靶向药物能够显著提高复发转移的晚期乳腺癌的疗效,延长生存期。但是,该类药物价格昂贵,很大部分患者经济无法承受。有文献显示,新一代的5-氟尿嘧啶(5-Fu)衍生物具有独特的作用机制及高度的肿瘤细胞选择性,已成为新一代靶向性的化疗药物^[2]。替吉奥是由替加氟(FT)和吉美嘧啶(CDHP)、奥替拉西钾(OXO)组成的一个复方药物。FT为5-Fu的前体药物,具有较高的口服生物利用度,能在患者机体内转化为5-Fu。二氢嘧啶脱氢酶(DPD)为5-Fu的分解代谢的关键酶,CDHP为DPD特异性抑制剂,能够抑制5-Fu降解,有助于延长血液中及肿瘤组织中5-Fu的有效浓度,从而获得与5-Fu持续静脉滴注类似的效果^[4]。一项II期试验显示,单药替吉奥对晚期转移性乳腺癌的有效率为41.7%,1年生存率达到74.1%^[5]。多西他赛为紫杉类药物,可作用于肿瘤细胞的有丝分裂期,抑制微管的解聚,从而发挥抗肿瘤作用,与紫杉醇无交叉耐药,对蒽环类药物治疗失败的复发转移性乳腺癌单药有效率高达34%~58%^[2]。有研究显示,多西他赛联合替吉奥能够显著降低肿瘤组织中DPD的浓度,起协同抗肿瘤作用^[6]。Jian C等^[7]报道,多西他赛联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的ORR为48.1%,CBR为70.3%,中位疾病进展时间(TTP)为7.3个月。宋子琰等^[4]报道,替吉奥联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的晚期乳腺癌ORR为57.2%,CBR为81%,中位TTP为9.5个月,1年生存率为81%。谢家印等^[8]报道,早期使用替吉奥联合多西他赛比晚期使用效果更好。本研究结果显示,所有患者接受至少2个周期的治疗后ORR为48.4%,CBR为65.5%;随访12个月,24例存活,生存率为77.4%,与既往报道大致相似^[4,7-8]。单个部位转移的患者早期治疗效果更好,这可能与病灶相对局限、一般状况较好等有关。毒性反应方面,III~IV级毒性反应主要表现为中性粒细胞减少,恶心、呕吐,腹泻,口角、结膜炎及手足综合征,但发生率均较低,没有出现因治疗而不能耐受退出的患者,与相关报道一致^[9]。

有文献报道,卡培他滨作为Fu的衍生物,对紫杉醇类或蒽环类药物耐药的乳腺癌患者单药有效率达到20%左右^[2]。一项随机III期临床试验显示,多西他赛联合卡培他滨的有效率和生存期均显著高于多西他赛单药治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者^[8]。李杰等^[10]的研究发现,替吉奥、卡培他滨分别联合多西他赛治疗晚期乳腺癌的疗效与不良反应均相似。Yamamoto D等^[11]报道,对卡培他滨耐药的晚期乳腺癌,给予替吉奥仍然有效(OS为19.2个月,ORR为27.8%),并且耐受性更好。

本研究结果显示,11例患者给予卡培他滨耐药后,更改为本方案治疗,ORR为18.2%,CBR为45.5%。这与报道存在差异,可能是本研究入选患者多为三线或四线,病例较少等原因造成的。

综上所述,替吉奥胶囊联合多西他赛治疗蒽环类药物耐药的复发转移性乳腺癌疗效显著且安全性较好,但尚需大规模的III期临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(3):481.
- [2] 张少华,江泽飞,宋三泰,等.泰素帝联合希罗达治疗蒽环类化疗失败复发转移性乳腺癌的临床研究[J]. *癌症进展杂志*, 2004, 2(3):217.
- [3] 崔言刚,马东梅,王维博,等.希罗达为主的联合方案治疗蒽环类耐药的复发转移性乳腺癌[J]. *肿瘤基础与临床*, 2007, 20(3):239.
- [4] 宋子琰,郑义同,卞宝祥.多西紫杉醇联合替吉奥治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌的疗效观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(2):150.
- [5] Saek T, Takashima S, Sano M, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer—a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group[J]. *Breast Cancer*, 2004, 11(2):194.
- [6] Suto A, Kubota T, Fukushima M, et al. Antitumor effect of combination of S-1 and docetaxel on the human breast cancer xenograft transplanted into SCID mice[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6):1517.
- [7] Jian C, Ping S. Clinical observation on docetaxel plus S1 in the treatment of advanced metastatic breast cancer[J]. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2013, 12(4):159.
- [8] 谢家印,向大开,王东,等.多西他赛联合替吉奥治疗复发转移性乳腺癌的临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(22):2414.
- [9] 陆海林,李燕,宁志强,等.多西他赛联合卡培他滨治疗复发转移性乳腺癌的疗效及相关因素研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10):905.
- [10] 李杰,王先国,张学伟.替吉奥与卡培他滨分别联合多西紫杉醇治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. *中国癌症防治杂志*, 2012, 4(4):343.
- [11] Yamamoto D, Lwase S, Yoshida H, et al. Efficacy of S-1 in patients with capecitabine-resistant breast cancer—Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 04-1 trial[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30:3827.

(收稿日期:2013-09-23 修回日期:2013-10-24)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA)收录期刊,欢迎投稿、订阅