

长春瑞滨联合顺铂解救治疗 42 例蒽环类耐药晚期乳腺癌

Cisplatin plus Vinorelbine as a Salvage Regimen for 42 Cases with Anthracycline-Resistant Advanced Breast Cancer

HE Yi-fu, JI Chu-shu, HU Bing, et al.

何义富, 季楚舒, 胡冰, 罗会芹, 徐腾云, 陈曼萍, 江丰收, 胡长路
(安徽医科大学附属省立医院, 安徽 合肥 230001)

摘要: [目的] 评价长春瑞滨(NVB)联合顺铂(DDP)的 NP 方案治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌患者的疗效和不良反应。[方法] 2007 年 10 月至 2011 年 10 月采用 NP 方案治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌 42 例。长春瑞滨 25mg/m² 加入生理盐水 20ml, 静脉推注, d₁₅, 顺铂 25mg/m² 静脉滴注, d₁₋₃, 21d 为 1 个周期。[结果] 42 例乳腺癌共完成 171 个化疗周期。完全缓解(CR)2 例(4.8%), 部分缓解(PR)19 例(45.2%), 稳定(SD)14 例(33.3%), 进展(PD)7 例(16.7%)。有效率(CR+PR)为 50.0%, 肿瘤控制率(CR+PR+SD)为 83.3%。有内脏转移患者的疗效低于无内脏转移者(39.3% vs 71.4%, $P=0.05$)。主要不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应。[结论] 长春瑞滨联合顺铂治疗蒽环类耐药性晚期乳腺癌疗效较好, 毒副反应可以耐受。

关键词: 乳腺癌; 长春瑞滨; 顺铂; 蒽环类耐药; 药物治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)02-0147-03

含蒽环类药物的化疗方案广泛应用于乳腺癌术后的辅助治疗及晚期不能手术患者的一线治疗, 但仍有蒽环类药物治疗失败的患者。长春瑞滨(vinorelbine, NVB)为 20 世纪 90 年代的新药, 对乳腺癌有较好的疗效。我们尝试长春瑞滨联合顺铂(cisplatin, DDP)治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌 42 例, 现对其近期疗效及不良反应进行探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007 年 10 月至 2011 年 10 月我院收治的 42 例蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者, 均为女性, 年龄 33~75 岁, 中位年龄 48 岁; 绝经前 20 例, 绝经后 22 例; 患者均经病理组织学确诊, 病理类型均为浸润性导管癌; 转移灶经计算机断层扫描(CT)、核磁共振(MRI)或骨扫描等确诊, 并有客观可评价的病灶, 卡

氏(KPS)评分>70 分, 预计生存期>3 个月。转移部位: 内脏转移 28 例, 肝转移 14 例, 肺转移 18 例(其中 4 例同时有肺转移和肝转移), 淋巴结转移 22 例, 软组织转移 18 例, 骨转移 6 例, 其中有 2 个或 2 个以上部位转移 28 例; ER 和 (或)PR 阳性 18 例, ER 和 PR 阴性 24 例; HER2-/neu 受体免疫组化强阳性 16 例, 弱阳性或阴性 26 例。

蒽环类药物耐药的定义^[1]: ①含蒽环类药物的辅助治疗中进展或辅助治疗结束后 1 年内出现复发或转移; ②转移性乳腺癌应用蒽环类方案治疗中进展或停止治疗后<4 个月出现进展。42 例中 17 例接受蒽环类药物辅助性化疗后 1 年内出现转移, 25 例为蒽环类药物一线解救化疗, 在治疗后出现病情进展。

1.2 治疗方法

采用 NP 方案联合化疗, 长春瑞滨 25mg/m² 加入生理盐水 20ml, 静脉推注, d₁₅, 顺铂 25 mg/m² 静脉滴注, d₁₋₃, 21d 为 1 个周期, 每例至少化疗 2 个周期。化疗前给予 5-HT₃ 受体拮抗剂止呕, 长春瑞滨静脉推注后给予地塞米松 5mg 静滴, 然后用生理盐水

收稿日期: 2012-04-02; 修回日期: 2012-06-23

通讯作者: 胡冰, E-mail: hubing3756@hotmail.com

100ml 快速冲管,防止静脉炎发生。常规复查血常规和肝肾功能,中性粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 可给予粒细胞集落刺激因子治疗。

1.3 疗效和不良反应评价

结合体检及影像学资料(CT 或 MRI)评定疗效,根据 RECIST 疗效评价标准分为:完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。每 2 个疗程化疗后复查 CT 或 MRI 评价疗效,4 周后再重新复查 CT 或 MRI 以验证疗效。不良反应按照 2003 年 NIH CTC AE3.0 的毒性指标及分级标准。

1.4 统计学处理

采用 SPSS10.0 版统计软件包,组间差异比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

全组病例总治疗周期数为 171 个(中位数 4 个周期,范围 2~6 个周期),获 CR 2 例(4.8%),PR 19 例(45.2%),SD 14 例(33.3%),PD 7 例(16.7%)。有效率(CR+PR)为 50.0%,肿瘤控制率(CR+PR+SD)为 83.3%。42 例晚期乳腺癌 NP 方案疗效与转移部位、月经状态、HER2-/neu 受体、激素受体以及既往应用蒽环类的关系见 Table 1,有内脏转移患者的疗效低于无内脏转移患者 (39.3% vs 71.4%, $P = 0.05$)。

2.2 不良反应

42 例均可评价不良反应,常见的不良反应包括骨髓抑制、胃肠道反应、疲乏、便秘及静脉炎。血液学毒性中,Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少以及粒细胞减少发生率分别为 47.6%和 50.0%;Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率为 11.9%(5/42),无因血小板减少而导致出血的患者;Ⅲ度血红蛋白下降发生率为 4.8%,无Ⅳ度血红蛋白下降。在非血液学毒性中,多数患者出现胃肠道反应,Ⅲ~Ⅳ度恶心、呕吐发生率分别为 16.7%和 14.3%。另外,Ⅲ度便秘、Ⅲ度疲乏、Ⅲ度静脉炎各 1 例(2.4%)(Table 2)。

Table 1 The response influencing factor of cisplatin plus vinorelbine for 42 cases with anthracycline-resistant advanced breast cancer

Factors	N	CR+PR	Response rate (%)	χ^2	P value
Organ metastasis					
Yes	28	11	39.3	3.857	0.050
No	14	10	71.4		
Menopausal status					
Premenopausal	20	9	45.0	0.382	0.537
Postmenopausal	22	12	54.5		
Hormone receptor					
Positive	18	10	55.6	0.389	0.533
Negative	24	11	45.8		
HER2-/neu receptor					
Positive	16	7	43.8	0.404	0.525
Negative	26	14	53.8		
Prior anthracyclines					
Adjuvant setting	17	9	53.0	0.099	0.753
Palliative setting	25	12	48.0		

Table 2 Side effects of 42 cases with anthracycline-resistant advanced breast cancer

Adverse event	NCI grade			
	I	II	III	IV
Hematologic				
Leucopenia	6(14.3)	10(23.8)	17(40.5)	3(7.1)
Neutropenia	6(14.3)	12(28.6)	17(40.5)	4(9.5)
Thromocytopenia	17(40.5)	14(33.3)	4(9.5)	1(2.4)
Anemia	18(42.9)	8(19.0)	2(4.8)	0
Nonhematologic				
Nausea	19(45.2)	17(40.5)	6(14.3)	1(2.4)
Vomiting	18(42.9)	15(35.7)	5(11.9)	1(2.4)
Stomatitis	15(35.7)	3(7.1)	0	0
Diarrhea	3(7.1)	2(4.8)	0	0
Constipation	15(35.7)	2(4.8)	1(2.4)	0
Neuropathy	6(14.3)	3(7.1)	0	0
Phlebitis	7(16.7)	1(2.4)	1(2.4)	0
Fatigue	15(35.7)	7(16.7)	1(2.4)	0
Alopecia	14(33.3)	6(14.3)	0	0
Renal function	3(7.1)	1(2.4)	0	0
Liver function	5(11.9)	1(2.4)	0	0

3 讨 论

含蒽环类药物的化疗方案已经成为乳腺癌术前新辅助化疗、术后辅助化疗及转移性乳腺癌治疗的标准一线方案,但临床上仍有部分患者耐药。因此,对于蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者,有必要寻找安全有效的化疗药物。

国外学者对蒽环类耐药性乳腺癌的研究主要集中在含紫杉类药物治疗方案,对含铂方案研究较少。然而国外早年的临床试验显示单药 DDP 在转移性乳腺癌一线化疗的疗效为 47%~54%。近年来 DDP 联合氟尿嘧啶在既往两种化疗失败后转移性乳腺癌有效率为 32%,疾病控制率为 68%^[2]。长春瑞滨(NVB)为半合成的第四代长春碱类衍生物,主要特异性地作用于细胞有丝分裂的微管,通过与微管蛋白结合,阻止微管蛋白双微体聚合成微管,并诱导微管解聚,使细胞停止于分裂中期,从而阻止癌细胞的生长,而且其对神经轴突微管影响较小,神经毒性明显减少^[3]。NVB 单药治疗晚期乳腺癌时,一线治疗有效率为 40%~60%^[4]。Ⅱ期临床研究显示应用长春瑞滨联合顺铂一线治疗转移性乳腺癌有效率可达 64%^[5]。另外文献^[6]报道此方案应用于蒽环类耐药性乳腺癌也取得不错的疗效。为此,我们也进行 NVB 联合顺铂二线治疗蒽环类耐药性乳腺癌,42 例患者总有效率为 50.0%,疾病的稳定率为 33.3%,与国外报道结果基本一致。文献报道,对于蒽环类和/或紫杉醇类化疗失败的局部晚期或转移性乳腺癌应用吉西他滨联合顺铂有效率达 33.3%,疾病稳定率达 45.5%^[7]。此研究结果与 NVB 联合顺铂疗效基本相当。值得注意的是,本组有效率为 50.0%,其中 CR 率 4.8%,说明长春瑞滨与蒽环类无明显的交叉耐药,显示出长春瑞滨在晚期乳腺癌治疗中的重要地位。

从影响化疗的因素看,有内脏转移患者的疗效低于无内脏转移的患者(39.3% vs 71.4%, $P=0.050$),由此证实了内脏转移患者的化疗效果差、预后差的观点。此外,该化疗方案对绝经前后患者均有较高的有效率,分别为 45.0%和 54.5%,两组有效率差异无统计学意义($P=0.537$),提示长春瑞滨和 DDP 联合化疗对绝经前和绝经后的患者均有较好的疗效。近年来铂类药物在三阴性乳腺癌中引起人们的关注^[8],本研究未能发现该方案近期疗效与激素受体的表达有关,而且近期疗效也未发现与既往治疗辅助蒽环类或解救蒽环类、HER-2/neu 表达有关。

不良反应主要为白细胞减少、粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐。其中有 3 例(7.1%)患者由于血液学毒性推迟化疗但均未超过 1 周,没有一例患者发生粒细胞性发热。总体来说,反应基本能够耐受,没有患

者由于治疗的不良反应而停止化疗以及进行减量化疗。值得注意的是Ⅰ、Ⅱ度便秘发生率为 52.4%,1 例(2.4%)为Ⅲ度便秘,可能由于 NVB 引起肠道神经毒性有关,另外与治疗过程使用 5-HT₃ 受体拮抗剂相关,所以治疗前应加强和患者沟通,注重预防。NVB 引起的局部静脉炎,多为Ⅰ、Ⅱ度,与国内报道文献基本一致^[9]。

综上所述,长春瑞滨联合顺铂是治疗晚期乳腺癌的有效方案,两者联合使用具有协同作用,其作用机制不同、与蒽环类无交叉耐药、毒性均较低且不重叠,能被大多数患者所接受。

参考文献:

- [1] Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, et al. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment[J]. *Cancer Invest*, 2003, 21(4):497-504.
- [2] Lekakis L, Tryfonopoulos D, Pistamatzi N, et al. Salvage chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer. particular activity against liver metastases[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(5):1833-1837.
- [3] Galano G, Caputo M, Tecce MF, et al. Efficacy and tolerability of vinorelbine in the cancer therapy [J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(3):185-193.
- [4] Zhou JC. Practical medical oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003.327-329. Chinese [周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 327-329]
- [5] Shamseddine A, Khalifeh M, Chehal A, et al. A clinical phase II study of cisplatin and vinorelbine(PVn) in advanced breast carcinoma (ABC) [J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(4):393-398.
- [6] Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(9):1155-1160.
- [7] Kohail H, Shehata S, Mansour O, et al. A phase II study of the combination of gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines with/without taxanes[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2012, 5(1):42-48.
- [8] Eckstein N, Haas B. Platinum-based chemotherapy in triple negative breast cancer [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137(7):333-336.
- [9] Qin L, Zhang H, Huang CG. Clinical study of vinorelbine with cisplatin for anthracycline-resistant advanced breast cancer [J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2008, 21(4): 313-315. Chinese[秦玲, 张华, 黄朝刚. 长春瑞滨联合顺铂治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(4): 313-315.]