

白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期复治乳腺癌的临床观察

陈 诚,许红霞,梅静峰,王晓华,洪 专

(江苏省肿瘤医院,江苏 南京 210009)

摘 要:[目的] 回顾性观察以白蛋白结合型紫杉醇为主联合化疗治疗晚期复治乳腺癌的有效性和安全性。[方法] 经病理组织学检查确诊的Ⅳ期乳腺癌患者 23 例,接受白蛋白结合型紫杉醇为主的联合化疗方案治疗。用药 1 个周期后评价不良反应,2 个周期后方可评价疗效。[结果] 23 例可评价病例中,无 1 例获得 CR,PR 7 例,SD 13 例,PD 3 例,客观总有效(RR)率为 30.4%;疾病控制(DCR)率为 87.0%。中位疾病进展时间为 5.3 个月,1 年生存率为 73.9%。主要不良反应为骨髓抑制,其中Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少发生率为 47.8%,Ⅲ~Ⅳ度血小板下降发生率为 13.0%、Ⅲ度贫血发生率为 21.7%;非血液学毒性轻微,可以耐受。[结论] 白蛋白结合型紫杉醇联合化疗治疗晚期复治乳腺癌,疗效较好,不良反应可以耐受,可以考虑作为晚期复治乳腺癌的解救化疗方案。

关键词:白蛋白结合型紫杉醇;乳腺肿瘤;化学药物治疗

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)12-1027-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B012

Clinical Observation of Albumin-bound Paclitaxel in Treatment for Advanced Breast Cancer

CHEN Cheng, XU Hong-xia, MEI Jing-feng, et al.

(Tumor Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in the treatment for advanced breast cancer. [Methods] A total of 23 cases with breast cancer stage IV confirmed by histopathology or cytopathology were received albumin-bound paclitaxel combined with chemotherapy. The efficacy was evaluated after 2 cycles of chemotherapy, and safety was evaluated after 1 cycle. [Results] Among 23 cases, there was no CR case; PR, 7 cases; SD, 13 cases and PD, 3 cases respectively. The objective response rate (RR) was 30.4% and disease control rate (DCR) was 87.0%. The median progression-free survival was 5.3 months and the survival rate of one year was 73.9%. The rates of G3/4 toxicities were occurred including leukopenia (47.8%), thrombocytopenia (13.0%), and anemia (21.7%) respectively. Non-hematologic toxicities were modest and tolerated. [Conclusions] Albumin-bound paclitaxel can improve and stabilize quality of life in patients with advanced breast cancer with higher efficacy, and its toxicity is tolerated. It could be considered as a therapeutic salvage treatment regimen for advanced breast cancer.

Subject words: albumin-bound paclitaxel; breast neoplasms; chemotherapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在中国发病率呈上升趋势,已成为威胁妇女健康的主要病因。晚期复治乳腺癌更是临床治疗的难题,这类患者一般病程较长、多次复发、反复治疗,对蒽环类及传统溶剂型紫杉类药物多已耐药,有效化疗药物的

选择亦有限。白蛋白结合型紫杉醇(Capxol, Abraxane®)是由美国阿博利斯生物科学公司开发的新辅料型紫杉醇,以人血白蛋白作为载体,克服了传统溶剂型紫杉醇的不足,在临床上亦显示出较好的疗效和低毒性。本研究选取 2011 年 2 月至 2012 年 6 月江苏省肿瘤医院收治的晚期复治乳腺癌共 23 例,采用白蛋白结合型紫杉醇为主的联合化疗,对其临床疗效及安全性进行观察分析,现报道如下。

通讯作者: 许红霞,副主任医师,硕士;江苏省肿瘤医院内科,江苏省南京市百子亭 42 号(210009);E-mail: nj_xuhx@sina.com

收稿日期: 2014-07-04; **修回日期:** 2014-10-29

1 资料与方法

1.1 病例资料

2011 年 2 月至 2012 年 6 月江苏省肿瘤医院收
治的 23 例晚期复治乳腺癌患者，均为女
性，年龄 35~72 岁，中位年龄 51 岁。均经
病理组织学和/或细胞学检查确诊为Ⅳ期
乳腺癌患者，其中 22 例为浸润性导管癌，
1 例髓样癌；ER/PR 阳性 16 例，阴性 6 例，
未知 1 例；CerbB2 阳性 5 例，阴性 17 例，
未知 1 例；二线化疗 4 例，三线或三线以
上化疗 19 例；肺转移 9 例，肝转移 8 例，
脑转移 5 例，骨转移 13 例，淋巴结转移 14
例，其中≥2 个部位转移者 19 例。所有患
者均为蒽环类和/或传统溶剂型紫杉类药物
治疗失败。Karnofsky 评分≥70 分，具有
CT 或 MRI 可测量的客观病灶，血常规、肝
肾功能及心脏功能基本正常，预期生存
期≥3 个月，自愿接受联合治疗。

1.2 治疗方案

全组病例均采用白蛋白型紫杉醇联
合治疗，其中白蛋白结合型紫杉醇(美国阿
博利斯生物科学公司生产，规格：100mg，剂型：注射
剂，批准文号：H20091059)，每周剂量 260mg/m²，
加入生理盐水 50ml 中，30min 内注入，第 1 天，无预
处理。同时给予既往未使用的或与既往治疗无交叉
耐药的化疗药物，采用常规剂量或偏低的剂量。每
21d 为 1 个周期。治疗 1 个周期后评价毒性，每 2 个
周期后评价疗效。对于稳定及有效的病例继续应用
该方案至 3~11 个周期。

1.3 疗效及毒性评价标准

对于近期客观疗效，按照 RECIST 标准评价，分
为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进
展(PD)，以 CR+PR 为有效 (RR)，以 CR+PR+SD 为疾
病控制(DCR)。对于药物毒性，按照 NCI CTC 3.0 版
分级标准进行评价，分为 I~Ⅳ级。

2 结 果

2.1 客观疗效

23 例患者均可以评价客观疗效及进行安全性

评价。总共完成的周期数为 80 个周期，中位 3 个周
期 (2~11 个周期)。全组无 1 例获得 CR，PR 7 例，
SD 13 例，PD 3 例，客观总有效(RR)率为 30.4%；疾
病控制(DCR)率为 87.0%(Table 1)。

Table 1 Clinical effect of albumin-bound paclitaxel in treatment for
advanced breast cancer

Characteristics	N	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
Visceral metastases							
Positive	20	0	5	12	3	35.7	85.0
Negative	3	0	2	1	0	66.7	100.0
ER/PR							
Positive	16	0	5	10	1	31.3	93.8
Negative	6	0	2	2	2	33.3	66.7
Unknown	1	0	0	1	0	0.0	100.0
CerbB2							
Positive	5	0	1	3	1	20.0	80.0
Negative	17	0	6	9	2	35.3	88.2
Unknown	1	0	0	1	0	0.0	100.0
Menstruation							
Premenopausal	10	0	3	5	2	30.0	80.0
Postmenopausal	13	0	4	8	1	30.8	92.3
Treatment							
Second line	4	0	2	2	0	50.0	100.0
Third line and more	19	0	5	11	3	26.3	84.2

2.2 安全性评价

全组 23 例患者治疗过程中，出现 G3/4 级毒性
包括粒细胞减少发生率为 47.8%，Ⅲ~Ⅳ度血小板下
降发生率为 13.0%、Ⅲ度贫血发生率为 21.7%。骨髓
抑制经集落刺激因子、促红细胞生长素、促血小板生
成素及成份输血等积极支持对症处理后均能够继续
接受治疗。其他如恶心呕吐等消化道反应及肝功能
升高等非血液学毒性轻微，可以耐受，不影响继续治
疗 (Table 2)。

2.3 远期疗效

随访截止于 2014 年 1 月，有 6 例死亡，中位疾
病进展时间为 5.3 个月，1 年生存率为 73.9%。

3 讨 论

紫杉类药物是乳腺癌的重要治疗药物^[1-4]。但由
于其具有高度疏水性，传统溶剂型紫杉醇需用聚氧
乙烯蓖麻油作为溶剂，带来一些严重的毒性反应，从
而影响了其临床应用安全。Abraxane^[5]是一种新型

Table 2 Side effects of albumin-bound paclitaxel in treatment for advanced breast cancer

Side effects	Toxicity grade				Ⅲ+Ⅳ
	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
Hematologic toxicities					
Leukopenia	3	9	8	3	11
Thrombocytopenia	6	7	2	1	3
Anemia	10	8	5	0	5
Liver function damage	3	1	0	0	0
Renal injury	1	0	0	0	0
Non-hematologic toxicities					
Peripheral neuropathy	2	0	0	0	0
Nausea/ Vomiting	21	2	0	0	0
Diarrhea	2	1	0	0	0
Fatigue	19	4	0	0	0
Skin eruption	1	0	0	0	0
Joint and muscle pain	2	0	0	0	0
Fever	2	0	0	0	0
Arrhythmia	0	0	0	0	0

白蛋白溶剂型纳米紫杉醇, 该药应用人血白蛋白作为载体, 形成 130 纳米大小的紫杉醇颗粒, 携带紫杉醇分子的白蛋白, 通过与细胞膜上的白蛋白受体 gp 60 结合, 激活细胞膜上的小窝蛋白(caveoline-1), 将紫杉醇通过血管内皮细胞, 转移到肿瘤组织间, 进入肿瘤细胞内。临床前动物实验研究显示, 白蛋白结合型紫杉醇与等剂量的溶剂型紫杉醇相比抗肿瘤活性更强。白蛋白结合型紫杉醇的疗效优于溶剂型紫杉醇^[6]和多西他赛^[7]。

Ibrahim 等^[8]Ⅱ期临床试验初次证明了白蛋白结合型紫杉醇对于晚期乳腺癌患者, 不论既往是否接受过化疗, 均可获得较好的疗效(总临床缓解率为 48%, 一线和一线以上临床缓解率分别为 64%、21%, 中位肿瘤进展时间为 26.6 周, 中位生存期为 63.6 周)。Gradishar 等^[9]在Ⅲ期临床试验中比较评价了 Capxol 与传统紫杉醇对晚期乳腺癌的疗效和安全性。在这个试验中, Capxol 组、传统紫杉醇组的临床缓解率分别为 33%、19%($P=0.001$)。其中一线化疗的有效率分别为 42%、27%($P=0.029$); 一线以上有效率分别为 27%、13%($P=0.006$)。PFS 两组分别为 23 周、16.9 周; 在二、三线化疗患者中, 也显示出 Capxol 的疗效优势, PFS 两组分别为 20.9 周、16.1 周; Capxol 组、传统紫杉醇组 OS 分别为 65 个月、55.7 个月, 显示出 Capxol 的优势, 并在二、三线化疗患者中得到统计学结果的支持。白蛋白紫杉醇的抗肿瘤机制部分通过特异性地与 gp60 和 caveoline-1 结合, 调节血

管内皮细胞的转胞作用, 而三阴性乳腺癌往往高表达 caveoline-1, 因此白蛋白结合型紫杉醇可能对三阴性乳腺癌更有效。

本研究 23 例可评价病例中, 全组无 1 例获得 CR, PR 7 例, SD 13 例, PD 3 例, 客观总有效(RR)率为 30.4%; 疾病控制(DCR)率为 87.0%。本组患者均为复治, 二线化疗 4 例, 三线或三线以上化疗 19 例; 所得结果与国内报道相近^[10,11]。有内脏转移的患者疗效低于没有内脏转移者, 这印证了内脏转移者的化疗效果差、预后差的观点。白蛋白结合型紫杉醇用于二线化疗时的有效率似乎高于三线及三线化疗以上, ER/PR 表达状态、CerbB2 表达与否、绝经前后对化疗具有相近的疗效。但由于本研究样本量少, 可能导致结果发生偏倚。这还需要更多的临床研究来证实。

本研究中白蛋白结合型紫杉醇最主要的剂量限制性毒性为骨髓抑制, 治疗后出现 G3/4 级血液学毒性包括其中Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少发生率为 47.8%, Ⅲ~Ⅳ度血小板下降发生率为 13.0%、Ⅲ度贫血发生率为 21.7%; 3/4 级骨髓抑制发生率较高, 考虑复治患者经过多疗程、多方案的治疗有关。经过积极对症支持治疗后无自发性出血及感染发生, 仍能继续治疗。非血液学毒性轻微, 可以耐受。白蛋白结合型紫杉醇因无需激素预处理, 故对血糖影响较少, 对老年患者及糖尿病患者是一个福音。本组中的患者 QOL 得到改善, 且不良反应能耐受, 提示对于经过多线化疗体质较弱者以及老年患者亦值得试用。

白蛋白结合型紫杉醇联合化疗可以改善和稳定晚期复治乳腺癌患者的生活质量, 疗效较好, 不良反应可以耐受, 可以考虑作为晚期复治乳腺癌的解救化疗方案。

参考文献:

- [1] Singla AK, Garg A, Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations[J]. Int J Pharm, 2002, 235(1): 179-192.
- [2] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1940-1949.
- [3] Sun Y, Li WL, Guan ZZ, et al. Clinical validation of docetaxel in treatment for advanced breast cancer and lung cancer

- [J]. Chinese New Drugs Journal, 1998, 7(3): 165-167. [孙燕, 李维廉, 管忠震, 等. 泰索帝治疗晚期乳腺癌和肺癌[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(3): 165-167.]
- [4] Wang ZP, Sun Y, Zhang XR, et al. Clinical study of docetaxel in the treatment for advanced breast cancer [J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(6): 468-470. [王子平, 孙燕, 张湘茹, 等. 多西他赛治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(6): 468-470.]
- [5] Desai N. Nab technology: a drug delivery platform utilizing endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting[J]. Drug Delivery Report, 2007, 16(4): 37-41.
- [6] Desai N, Trieu V, Yao Z, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(4): 1317-1324.
- [7] Desai NP, Trieu V, Hwang LY, et al. Improved effectiveness of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel versus polysorbate-based docetaxel in multiple xenografts as a function of HER2 and SPARC status[J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(9): 899-909.
- [8] Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 6019-6026.
- [9] Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7794-7803.
- [10] Gong J, Peng CL, Yao WD, et al. Clinical observation of albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer [J]. Journal of Nantong University (Medical Sciences), 2014, 34(1): 65-66. [龚军, 彭春雷, 姚卫东, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 南通大学学报(医学版), 2014, 34(1): 65-66.]
- [11] Hong Y, Chen XH, Li NN, et al. Clinical effect and side toxicity of albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(6): 352-354. [洪熠, 陈心华, 李娜妮, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的临床疗效及安全性观察[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 352-354.]

第二届杭州国际肿瘤学论坛(HISO)成功举行

秋风送爽,丹桂飘香,在庆祝浙江省肿瘤医院建院 51 周年的祥和日子里,由浙江省肿瘤医院、浙江省抗癌协会和浙江省癌症中心联合主办,肿瘤学杂志社承办,浙江省肿瘤防办、浙江省肿瘤研究所协办的 2014 第二届杭州国际肿瘤学论坛(Hangzhou International Symposium of Oncology, HISO)作为院庆期间的重点学术活动项目,于 10 月 24~26 日在美丽的西子湖畔成功举行。

本次会议由浙江省肿瘤医院院长毛伟敏教授、中国医学科学院副院长詹启敏院士、MD Anderson 癌症中心的 Zhongxing Liao(美国)教授共同担任主席。开幕式由浙江省肿瘤医院副院长陈明教授主持,国家科技部科学技术交流中心邢继俊主任、毛伟敏教授、詹启敏院士,以及 MD Anderson 全球学术项目办公室主任 Ta-Jen Liu 先后致辞。

来自美国 MD Anderson 癌症中心、瑞典卡罗林斯卡学院、美国瑞金斯大学癌症中心、香港中文大学以及中国医学科学院、中国科学院、复旦大学附属肿瘤医院等众多国内外肿瘤学领域的专家学者们,共同交流肿瘤基础、临床及转化研究方面取得的新成就,介绍国内肿瘤学研究的最新进展,对肿瘤学热点问题进行深入讨论和经验交流。

在专题报告环节中,詹启敏院士、Zhongxing Liao 教授、Don L. Gibbons 教授、Gregory P. Reece 教授、Rosa F. Hwang 教授、Hong (Amy) Zhang 教授、Rosalind P. Candelaria 教授、Andy Futreal 教授、卡罗林斯卡学院的 Yihai Cao 教授、香港中文大学的 Tony Mok 教授、复旦大学附属肿瘤医院的蒋国梁教授、佐治亚瑞金斯大学癌症中心的 Feng-Ming Kong 教授、中国科学院上海生命科学研究院的季红斌教授、浙江省肿瘤医院毛伟敏教授和苏丹教授等 15 位知名肿瘤学专家做主题演讲。此外,浙江省肿瘤医院副院长葛明华教授、副院长陈明教授、副院长邵国良教授、王晓稼主任、陈奇勋教授、范云教授,以及 Ta-Jen Liu 教授担任了会议主持及点评专家。本届论坛共有 15 场学术报告,历时 10 余小时。

在大会期间,还举办了浙江省肿瘤医院建院 51 周年文化摄影展,展出了 50 余幅医院职工摄影作品及建院初期的珍贵老照片。