

• 临床研究 •

长春瑞滨联合顺铂治疗 45 例蒽环类耐药转移性乳腺癌疗效及不良反应

莫军扬, 黄 平, 庄亚强, 韦长元, 张敏敏

(广西医科大学第五附属医院乳腺外科, 柳州 545006)

摘要:目的 研究长春瑞滨联合顺铂(NP 方案)对蒽环类耐药转移性乳腺癌治疗疗效与不良反应。方法 对符合标准的 45 例蒽环类耐药转移性乳腺癌患者给予长春瑞滨联合顺铂方案治疗, 长春瑞滨 25 mg/m² 静脉推注, d1、8, 顺铂 30 mg/m² 静脉滴注, d1~3, 每 3 周重复 1 次。治疗 2 个周期以上, 对其有效率及不良反应进行分析。结果 全组 45 例共完成 120 个周期的治疗, 中位数为 4 个周期, 均可评价疗效。有效率为 64.4%, 其中完全缓解 7 例, 部分缓解 22 例, 稳定 11 例, 进展 5 例。不良反应主要为骨髓抑制及胃肠道反应。结论 长春瑞滨联合顺铂方案治疗转移性乳腺癌经初步观察有一定的疗效, 其不良反应患者可以耐受。值得临床推广和进一步研究。

关键词: 长春瑞滨; 顺铂; 乳腺癌**中图分类号:** R737.9; R730.53**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)07-0815-02

**Efficacy and toxicity of Navelbine combined with Cisplatin treatment for 45 patients
of failed to anthracycline-based chemotherapy on metastatic breast cancer**

MO Jun-yang, HUANG Ping, ZHUANG Ya-qiang, et al.

(Department of Breast Surgery, Fifth Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicity of navelbine(NVB) combined with cisplatin(DDP) treatment for metastatic breast cancer who had failed to anthracycline-based chemotherapy. **Methods** Forty-five patients of metastatic breast cancer received NVB 25 mg/m², iv, d1, 8 combined with DDP 30 mg/m² i, v drip, d1-3 and repeated every 3 weeks. All enrolled patients received at least 2 cycles of treatment. **Results** Overall 120 cycles were given to the 45 patients enrolled into the study(mean 4). All could be evaluated. The response rate was 64.4%, seven patients achieved complete response(CR), twenty-two patients achieved partial(PR), eleven patients achieved stable disease(SD), and five patients achieved progressive disease(PD). The major side effects were bone marrow suppression and gastrointestinal effects. **Conclusion** The combined chemotherapy of Navelbine plus Cisplatin is effective and safe in the treatment of failed to anthracycline-based chemotherapy on metastatic breast cancer breast cancer. It is deserved to be spreaded and applied.

Key words: navelbine; cisplatin; breast cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 近年来在中国的发病率有明显增多趋势。在发达国家, 乳腺癌占女性常见恶性肿瘤首位。乳腺癌具有易复发和多途径转移的特性。转移性乳腺癌属非治愈性肿瘤, 主要治疗手段是联合化疗, 且通常为姑息性治疗^[1]。近年来, 随着抗肿瘤新药的开发和临床应用, 以长春碱类药物长春瑞滨为主的化疗方案显示了良好的疗效。本科在 2005 年 6 月至 2008 年 4 月对 45 例晚期乳腺癌患者给予长春瑞滨联合顺铂(NP 方案)治疗蒽环类耐药转移性乳腺癌, 并对其疗效和不良反应进行分析报道。

1 临床资料

1.1 研究对象 收集本科 2005 年 6 月至 2008 年 4 月收治的经病理学检查证实的 45 例女性转移性乳腺癌病历资料。全部为手术后复发、转移。均符合以下条件: (1) 经病理学或细胞学检查证实为乳腺癌, 腋窝、锁骨上窝淋巴结转移、胸壁局部复发均为病理检查证实; (2) 经 ECT、CT、MRI 检查提示有淋巴结、肝、肺、胸壁转移或检查证实有转移; (3) 有可评价疗效的客观指标; (4) Karnofsky 评分在 60 分以上; (5) 预计生存期大于或等于 3 个月; (6) 近 1 个月内未行放、化疗治疗; (7) 血常规、肝肾功能 and 心电图检查正常。均曾采用含蒽环类(如 CAF、CEF)等化疗方案。CAF 方案: 环磷酰胺(CTX) 500 mg/m², 第 28 天重复, 阿霉素(ADM) 30 mg/m², 第 1 天、第 8 天各 1 次, 第 28 天重复, 5-氟尿嘧啶(5-FU) 500 mg/m², 第 1 天、第 8 天各 1 次, 第 28 天重复, 6 周期为 1 个疗程。CEF 方案: 5-氟尿

嘧啶(5-FU) 500 mg/m², 第 1 天、第 8 天各 1 次, 第 28 天重复, 表阿霉素(EPI) 70 mg/m², 第 28 天重复, 环磷酰胺(CTX) 500 mg/m², 第 28 天重复, 6 周期为 1 个疗程。中位肿瘤进展时间(TTP) 11.5 个月。45 例患者年龄 28~71 岁, 中位 50 岁。病理分型: 浸润性导管癌 28 例, 单纯癌 10 例, 髓样癌 4 例, 浸润性小叶癌 2 例, Paget 病并乳腺浸润性导管癌 1 例。转移部位: 骨 18 例, 淋巴结 10 例, 其中同侧腋窝淋巴结 6 例, 同侧锁骨上窝淋巴结 4 例; 肺 6 例, 肝 5 例, 胸壁 4 例, 颅脑 2 例。转移病灶数目: 1 个病灶 23 例, 2 个病灶 15 例, 3 个及以上病灶 7 例。月经情况: 未绝经 26 例, 已绝经 19 例。激素受体阳性 20 例, 激素受体阴性 25 例。

1.2 治疗方法 长春瑞滨(江苏豪森药业股份有限公司) 25 mg/m² 静滴, d1、8。顺铂(江苏豪森药业股份有限公司) (DDP) 30 mg/m² + 水化, 静滴, d1~3。21d 为 1 个周期, 一般至少用 2 个周期。全部病例不预防性使用粒细胞集落刺激因子(C-CSF)类药物, 但出现 II 度以上的血液学毒性时, 则使用 C-CSF 治疗。在接受治疗前根据白细胞、血小板计数及非血液毒性的临床评估进行剂量调整。治疗中常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂类药物止吐。

1.3 疗效及不良反应评价标准 客观疗效评价按 WHO 实体瘤客观疗效评价标准, 疗效评价分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展, 有效率为完全缓解加部分缓解。不良反应按 WHO 急性及亚急性毒性标准分为 0、I、II、III、IV 共 5 个等级。

2 结 果

2.1 疗效 45 例患者均按计划完成至少 2 个周期化疗,总治疗周期数为 120 个周期,中位数为 4 个周期,有效率为 64.4 % (29/45)。其中完全缓解 7 例,部分缓解 22 例,稳定 11 例,进展 5 例。转移部位与疗效关系:肺、骨、肝脏、脑、淋巴结和胸壁转移分别为 50.0 %、66.7 %、60.0 %、50 %、70.0 %、75.0 %,绝经前患者有效率为 65.4 %,绝经后患者有效率为 63.2 %,近期疗效与激素水平、Her-2 水平无关 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 NP 方案治疗蒽环类耐药转移性乳腺癌影响因素与疗效

影响因素	n	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)
转移部位						
肺	6	0	3	2	1	50.0
骨	18	2	10	5	1	66.7
肝脏	5	0	3	1	1	60.0
颅脑	2	0	1	0	1	50.0
淋巴结	10	3	4	2	1	70.0
胸壁皮肤	4	2	1	1	0	75.0
转移数目(个)						
1	23	4	11	6	2	65.2
2	15	2	9	2	2	73.3
≥3	7	1	2	3	1	42.9
月经情况						
绝经前	26	5	12	5	4	65.4
绝经后	19	2	10	6	1	63.2
激素受体						
+	20	3	9	5	3	60.0
-	25	4	13	6	2	68.0
Her-2						
+	19	2	10	5	2	52.6
-	26	5	12	6	3	65.4

表 2 45 例 NP 方案治疗蒽环类耐药转移性乳腺癌不良反应

不良反应	n	I(n)	II(n)	III(n)	IV(n)	III+IV度不良反应发生率(%)
白细胞减少	40	5	28	5	2	17.5
血小板减少	4	1	2	1	0	25.0
贫血	28	3	17	7	1	28.6
脱发	30	2	4	10	14	80.0
恶心、呕吐	42	11	30	1	0	2.4
肝功能损害	5	1	3	1	0	20.0
心脏毒性	1	1	0	0	0	0.0
发热	4	3	1	0	0	0.0

2.2 不良反应 NP 方案的不良反应以骨髓抑制及胃肠道反应最为常见,全组出现白细胞减少 40 例,占 88.9 % (40/45),

III+IV 度粒细胞减少 7 例 (17.5 %),经减量或应用 C-CSF 后恢复;贫血 28 例,III+IV 度占 28.6 %,III+IV 度血小板减少 1 例,占 25.0 %。未出现因血小板下降而导致出血的患者。恶心、呕吐发生率为 93.3 %,III+IV 度为 2.4 %,采用昂丹司琼、托烷司琼等止吐治疗,恶心、呕吐发生率减少。肝功能损害 5 例,III+IV 度发生率为 20.0 %。其他不良反应包括心脏毒性、发热、脱发等,45 例患者未发生化疗相关性死亡。因全组患者均行颈静脉置管化疗,未出现明显静脉炎现象,见表 2。

3 讨 论

近年来,乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势,严重危害女性的生命健康。由于诊断和治疗水平的提高,乳腺癌患者的病死率逐年下降,但是仍有 30 % 的患者在术后 5 年内发生复发或转移。蒽环类和紫杉类被认为是最有效的治疗药物,通常联合应用于一线方案,因而在转移性乳腺癌中使用蒽环类药物已产生耐药而导致治疗失败。在蒽环类和紫杉类药物治疗失败后,多数转移性乳腺癌仍然可能接受进一步化疗,但是没有标准的化疗方案。根据国外文献报道,长春瑞滨是常用而且具有较高的客观有效率的药物^[2],单药一线治疗转移性乳腺癌有效率为 40 %~60 %,在二线、三线治疗中也有满意疗效^[3]。

长春瑞滨是 1974 年由法国学者 Potie 半合成的新型长春碱类药物,它通过阻止微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,使细胞停止于有丝分裂中期,从而抑制肿瘤生长,产生抗肿瘤的作用。且与蒽环类无交叉耐药,显示出长春瑞滨在晚期乳腺癌治疗中的重要地位^[4]。顺铂为细胞周期非特异性药物,对乳腺癌、肺癌等多种肿瘤有效,是临床上常用的广谱抗癌药物。顺铂和长春瑞滨的作用靶点不同,两药联用有可能提高疗效。顺铂在体外实验中也证明了诺维本与顺铂联有协同作用,且与乳腺癌的其他化疗药物无交叉耐药^[5]。

美国贝鲁特大学通过 10 年的研究证实^[6],顺铂联合长春瑞滨治疗一线、二线治疗失败的浸润性乳腺癌,与其他新辅助治疗药物效果一样。Shamseddine 等^[7]报道顺铂联合长春瑞滨治疗 35 例晚期浸润性乳腺癌有效率达 64 %,中位生存期为 19 个月。2006 年文国娟等^[8]报道 NP 方案治疗晚期乳腺癌 63 例,有效率为 58.73 %。

本科自 2005 年 6 月开始采用顺铂联合长春瑞滨的化疗方案(NP 方案)治疗接受过蒽环类药物治疗失败的晚期乳腺癌患者,观察其疗效和不良反应,结果显示 45 例患者总有效率为 64.4 % (29/45),与上述报道基本一致。45 例患者均按计划完成至少 2 个周期化疗,总治疗周期数为 120 个周期,其中完全缓解 7 例,部分缓解 22 例,稳定 11 例,进展 5 例。转移部位与疗效关系:肺、骨、肝脏、脑、淋巴结和胸壁转移分别为 50.0 %、66.7 %、60.0 %、50 %、70.0 %、75.0 %,绝经前患者有效率为 65.4 %,绝经后患者有效率为 63.2 %,近期疗效与激素水平、Her-2 水平无关 ($P < 0.05$)。

本方案主要不良反应为骨髓抑制,以白细胞减少为主,经 C-CSF 治疗后基本均能恢复正常。其次为胃肠道反应,以恶心呕吐常见,经 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松及安定相应治疗,不影响化疗的正常进行。长春瑞滨易刺激血管内皮细胞、血小板或(和)嗜酸性细胞,导致组织胺和 5-HT 介质释放,引起静脉血管区的疼痛和皮肤红斑,因均采用大静脉置管及对症处理,本组未见静脉炎的发生。本组 III+IV 度血小板减少发生率为 25.0 %,经输注血小板、应用白介素-2 等治(下转第 828 页)

- (5):142.
- [4] Xia D, Yan LN, Tong Y, et al. Construction of recombinant adenoviral vector carrying human tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene and its expression in vitro[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(2):259.
 - [5] Lu KV, Jong KA, Rajasekaran AK, et al. Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-2 promotes matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation and cell invasion in a human glioblastoma cell line[J]. Lab Invest, 2004, 84(1):8.
 - [6] Han X, Zhang H, Jia M, et al. Expression of TIMP-3 gene by construction of a eukaryotic cell expression vector and its role in reduction of metastasis in a human breast cancer cell line[J]. Cell Mol Immunol, 2004, 1(4):308.
 - [7] Waveren C, Sun Y, Cheung HS, et al. Oxidative phosphorylation dysfunction modulates expression of extracellular matrix remodeling genes and invasion[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(3):409.
 - [8] Rapti M, Knauper V, Murphy G, et al. Characterization of the AB loop region of TIMP-2. Involvement in pro-MMP-2 activation[J]. J Biol Chem, 2006, 281(33):2338.
 - [9] Rothhut B, Ghoneim C, Antonicelli F, et al. Epidermal growth factor stimulates matrix metalloproteinase-9 expression and invasion in human follicular thyroid carcinoma cells through focal adhesion kinase[J]. Biochimie, 2007, 89(5):613.
 - [10] Rapti M, Knauper V, Murphy G, et al. Characterization of the AB loop region of TIMP-2. Involvement in pro-MMP-2 activation[J]. J Biol Chem, 2006, 281(33):2338.
 - [11] Liu SC, Yang SF. Relationships between the level of matrix metalloproteinase-2 and tumor size of breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2006, 371(1):92.
 - [12] Chandru H, Sharada AC, Manjunath S. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-2) and extracellular matrix metalloproteinases inducer (EMMPRIN) in benign and advanced breast cancer tissue samples[J]. Biomed Khim, 2007, 53(4):461.
 - [13] Wu ZS, Wu Q, Yang JH, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer[J]. Cancer, 2008, 2(3):210.
 - [14] Frich L, Bjornland K, Pettersen S, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 after hepatic radiofrequency ablation[J]. J Surg Res, 2006, 135(2):297.
 - [15] Sillanpaa S, Anttila M, Voutilainen K, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(2):296.
 - [16] Rozanov DV, Savinov AY, Golubkov VS, et al. Cellular membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) cleaves C3b, an essential component of the complement system[J]. Biol Chem, 2004, 279(45):4655.
 - [17] Lambert E, Dasse E, Haye B, et al. TIMPs as multifunctional proteins[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2004, 49(3):187.
 - [18] Singh RJ, Mason JC, Lidington EA, et al. Cytokine stimulated vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ectodomain release is regulated by TIMP-3[J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(1):39.
 - [19] Lucie EJ, Michelle J, Humphreys, et al. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer[J]. Clinical Cancer Research Vol, 2004, 10(21):2832.
 - [20] Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, et al. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer; increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(8):2832.
 - [21] Zhi YH, Song MM. Suppression of matrix metalloproteinase-2 via RNA interference inhibits pancreatic carcinoma cell invasiveness and adhesion[J]. Gastroenterol, 2009, 15(9):1072.

(收稿日期:2009-08-27 修回日期:2009-09-09)

(上接第 816 页)

疗,无 1 例发生明显的出血现象。

参考文献:

- [1] 徐蕾,罗荣城,紫杉醇,吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 重庆医学,2005,34(3):440.
- [2] Schmid P, Possinger K. Chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. Zentralbl Gynakol, 2006, 128(6):318.
- [3] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:301.
- [4] 徐兵河,袁梵,冯继峰. 洛铂联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌 33 例的临床疗效[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11(12):877.
- [5] Bonadonna G. Vinorelbine, an active non cross-resistant drug in advanced breast cancer, Results from a phase II study[J].

Breast Cancer Research and Treatment, 2003, 45:285.

- [6] Shamseddine A, El-Saghir N, Chehal A, et al. CisPlatin and vinorelbine (PVn) for the treatment of advanced breast cancer: 10 years of experience[J]. J Med Liban, 2004, 52(3):126.
- [7] 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.
- [8] 文国娟,梁彬,郑玉军. AT 和 NP 方案治疗晚期复发转移性乳腺癌近期疗效观察[J]. 大连医科大学学报, 2006, 28(5):393.

(收稿日期:2009-08-29 修回日期:2009-12-14)