

· 临床研究 ·

重组人血管内皮抑制素联合全身化疗治疗转移性乳腺癌的临床疗效观察*

陆永奎, 谢伟敏, 周文献, 王洪学, 农 丽, 贾昱娴
(广西医科大学附属肿瘤医院化疗五科, 南宁 530021)

摘要:目的 评价重组人血管内皮抑制素联合全身化疗治疗转移性乳腺癌的有效性和安全性。方法 14 例转移性乳腺癌患者均接受重组人血管内皮抑制素联合全身化疗方案的治疗。重组人血管内皮抑制素 7.5 mg/m^2 , 加入 500 mL 生理盐水中, 静脉滴注 3~4 h, 连续用药 14 d, 间歇 7 d 重复。化疗方案则根据患者既往治疗方案选用可能有效的化疗方案, 按照 RECIST 1.1 标准评价疗效及 NCI-CTC 3.0 评价毒性。结果 14 例患者均为女性, 其中 11 例患者可评价疗效, 6 例 PR, 3 例疾病稳定(SD), 2 例疾病进展(PD), 客观缓解率为 54.5%(6/11), 疾病控制率为 81.8%(9/11), 无疾病进展生存时间(PFS)为 3~35 个月, 中位 PFS 为 6 个月。主要不良反应有中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、脱发、乏力、恶心呕吐。此外阴道流血 1 例, 尿路及肺部感染各 1 例, 各种不良反应对症处理均可恢复, 未发现心脏、肝脏及肾脏等器官的功能损害。结论 重组人血管内皮抑制素联合全身化疗治疗转移性乳腺癌疗效肯定, 不良反应可耐受, 安全性高。

关键词: 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 重组人血管内皮抑制素; 药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)18-2074-02

Clinical observation of Rh-endostatin combined with chemotherapy for metastatic breast cancer*

Lu Yongkui, Xie Weimin, Zhou Wenxian, Wang Hongxue, Nong Li, Jia Yuxian
(The Fifth Department of Chemotherapy, the Affiliated Cancer Hospital of Guangxi
Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To assess the effect and security of rh-endostatin combined with chemotherapy for metastatic breast cancer. **Methods** 14 patients were treated by chemotherapy combined with rh-endostatin. Chemotherapy regimens were chosen respectively according to the previous regimens that may be effective for the patients. Rh-endostatin 7.5 mg/m^2 was administered intravenously from day 1 to day 14. The interval was twenty-one days for each cycle of chemotherapy. Curative effect evaluation standard is RECIST 1.1, and adverse reaction evaluation standard is NCI-CTC 3.0. **Results** 14 patients were female. 11 patients were assessable, there were 6 patients got PR, 3 patients SD, and 2 patients PD. The response rate was 54.5%. The disease control rate was 81.8%. Progression free survival(PFS) was 3 to 35 months, and the median progression free survival was 6 months. Toxicity could be assessed for 14 patients. The main side effects were leucopenia decreased, anemia, thrombocytopenia decreased, alopecia, fatigue and vomiting. There were vaginal bleeding in 1, constipation and lung infection each in 1. All kinds of adverse reactions could be recovered after symptomatic treatments. In this clinical observation, we did not find the damage of the function of heart, liver or kidney. **Conclusion** Rh-endostatin combined with chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer assured curative effects. Toxicity could be tolerated and high safety.

Key words: breast neoplasms; neoplasms metastasis; rh-endostatin; drug therapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。全球每年的新发病例超过 120 万, 死亡人数约 50 万。其中, 复发转移性晚期乳腺癌患者往往没有手术或再次手术的机会, 主要的治疗方式为全身化疗及内分泌治疗。随着分子生物学等相关技术的不断发展以及人类对乳腺癌的发病机制、分子生物学特点的深入研究, 肿瘤抗血管生成靶向治疗现已成为乳腺癌治疗的一大治疗方向。重组人血管内皮抑制素(rh-endostatin)能特异性地作用于新生血管的内皮细胞, 并抑制内皮细胞迁移, 诱导其凋亡, 从而发挥抗血管生成的作用。国外 I 期临床研究^[1-2]表明重组人血管内皮抑制素不良反应小。国内重组人血管内皮抑制素 I、II 期临床研究^[3-4]发现其单药具有一定的抗肿瘤作用, 且安全性好。III、IV 期临床研究^[5-6]提示重组人血管内皮抑制素可显著提高晚期非小细胞肺癌的客观缓解率及疾病控制率, 延长总

生存期, 且未明显增加化疗的不良反应。鉴于目前重组人血管内皮抑制素联合化疗用于治疗转移性乳腺癌的临床报道较少, 本院采用重组人血管内皮抑制素联合全身化疗治疗转移性乳腺癌患者 14 例, 现对其疗效及不良反应报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 14 例转移性乳腺癌患者, 经病理组织学或细胞学检查确诊, 均为女性, 所有患者至少有一个可测量病灶, ECOG 评分小于或等于 2 分。自愿使用重组人血管内皮抑制素治疗, 签署知情同意书。14 例转移性乳腺癌患者的临床特征。14 例符合入组标准的患者均为女性, 肿瘤组织病理检查均为乳腺浸润性导管癌。具体临床特征见表 1。

1.2 治疗方法 全组患者均接受重组人血管内皮抑制素联合全身化疗方案的治疗。重组人血管内皮抑制素的用药方式: 剂

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅重点科研课题基金资助项目(重 200867); 广西壮族自治区卫生厅科研课题基金资助项目(Z2008233)。

作者简介: 陆永奎(1969~), 副主任医师, 主要从事乳腺癌临床与基础研究。

量 7.5 mg/m², 加入 500 mL 生理盐水中, 缓慢静脉滴注, 滴注时间为 3~4 h, 第 1~14 天连续给药, 间歇 7 d 重复。化疗方案则根据患者既往的治疗方案选择可能有效的化疗方案, 通常使用常规标准剂量。

1.3 观察和评价 至少完成 2 周期治疗的患者行影像学检查评价近期疗效, 每周评估不良反应。以 RECIST1.1 为疗效评价标准, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD), 以 CR+PR 计算客观缓解率(RR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。无疾病进展生存时间(PFS)定义为从接受本次治疗开始到影像学检查发现疾病进展的时间或随访截止时间。随访截止时间为 2012 年 2 月 29 日。不良反应以 NCI-CTC3.0 为评价标准。

表 1 14 例转移性乳腺癌患者的临床特征

特征	n	比例(%)
年龄(岁)		
≤35	5	35.7
>35	9	64.3
绝经状态		
未绝经	9	64.3
已绝经	5	35.7
转移部位数目(个)		
≤2	6	42.9
>2	8	57.1
ER/PR		
ER 和(或)PR 阳性	10	71.4
ER 及 PR 阴性	4	28.6
HER-2		
HER-2 过表达	2	14.3
HER-2 阴性	12	85.7
Ki67		
≥14%	8	57.1
<14%	6	42.8

2 结果

2.1 联合化疗方案的选择 14 例患者中, 7 例恩度联合含紫杉类药物化疗方案, 1 例恩度联合卡培他滨加吉西他滨, 1 例恩度联合卡培他滨加长春瑞滨, 2 例恩度联合吉西他滨加顺铂, 2 例恩度联合培美曲塞加丝裂霉素, 1 例恩度联合单药吉西他滨。其中 3 例为恩度联合一线化疗, 4 例为恩度联合二线化疗, 6 例为恩度联合三线化疗, 1 例为恩度联合四线化疗。

2.2 治疗完成情况 14 例患者共完成 40 周期治疗, 平均每例患者 2.8 周期, 均可评价不良反应。1 例患者完成 1 周期治疗后, 骨转移瘤部位疼痛难以控制, 患者要求行姑息性放疗以缓解骨痛症状, 故中断治疗; 另有 2 例患者完成 1 周期治疗后因经济原因停止使用重组人血管内皮抑制素治疗, 不计入客观疗效评价。11 例患者可进行客观疗效评价。

2.3 客观疗效与生存情况 11 例可行疗效评价的患者中, 6 例 PR, 3 例 SD, 2 例 PD, 客观缓解率为 54.5%(6/11), 疾病控制率为 81.8%(9/11), PFS 为 3~35 个月, 中位 PFS 为 6 个

月。其中采用重组人血管内皮抑制素联合含紫杉类药物化疗方案治疗的 7 例患者中, 6 例 PR, 仅 1 例 PD, RR 为 85.1%, 中位 PFS 为 7.5 个月。

2.4 不良反应 全组 14 例患者, 治疗期间出现的不良反应主要有中性粒细胞减少 78.5%(11/14), 贫血 64.2%(9/14), 血小板减少 21.4%(3/14), 脱发 85.7%(12/14), 乏力 35.7%(5/14), 恶心呕吐 12.2%(2/14), 大部分不良反应为 I~II 度。未发现心脏毒性及肝肾功能的损害。此外, 1 例 60 岁的患者, 已绝经, 在治疗第 2 天出现阴道流血, 血液检查未发现血小板减少及凝血功能异常, 经妇科医师进行清宫治疗后好转, 清宫后组织经病理学检查未见癌变组织。另有 2 例患者分别出现泌尿系感染及肺部感染, 经抗感染治疗后均治愈。

3 讨论

肿瘤具有丰富血管。1971 年 Folkman^[7]首次系统提出肿瘤血管生成的学说以及抗血管生成治疗的设想和机制。肿瘤血管的生成是一个复杂的过程, 内皮细胞是其形成的重要因素之一。肿瘤组织的生长对肿瘤血管的生成具有明确的依赖性, 肿瘤血管不仅可以为肿瘤的生长提供营养成分, 而且还是肿瘤转移的重要通路之一。重组人血管内皮抑制素是作用于内皮细胞的抗血管生成靶向药物, 它可以抑制内皮细胞的增殖, 从而影响肿瘤血管的形成, 间接抑制肿瘤的生长。乳腺癌与许多恶性肿瘤一样, 是一种血管依赖性的恶性肿瘤。

复发转移性晚期乳腺癌患者化疗的有效率为 20%~75%^[8]。本研究中可行疗效评价的 11 例患者的 RR 为 54.5%, 与文献报道的晚期乳腺癌患者单纯化疗的客观缓解率相似。采用重组人血管内皮抑制素联合含紫杉类药物化疗方案治疗的 7 例患者中, 6 例 PR, 仅 1 例 PD, RR 为 85.1%, 与相关文献报道以紫杉类药物为主的化疗方案治疗晚期乳腺癌的有效率 45%~69%^[9]比较, 有明显提高。

乳腺癌的发生、发展及预后除了与患者一般状况、各种相关生物学指标及肿瘤负荷等因素密切相关外, 不同治疗方案在治疗疗效上也表现出极大的差异。但因本研究病例数少, 尚无法评价重组人血管内皮抑制素联合不同化疗方案治疗转移性乳腺癌之间的优劣。目前, 用于治疗乳腺癌的化疗药物中, 紫杉类药物占有极其重要的地位。部分研究^[10-13]提示, 以紫杉类药物为主的治疗方案治疗晚期乳腺癌, 其 PFS 为 6~6.9 个月。本组中采用重组人血管内皮抑制素联合含紫杉类药物化疗方案治疗的 7 例患者, 中位 PFS 为 7.5 个月, 较文献报道的单纯化疗患者有延长趋势。

在常规化疗基础上增加治疗药物, 安全性主要考虑 2 个方面: 药物自身毒性及是否增加化疗药物的毒性。重组人血管内皮抑制素的 II、III 期临床研究^[4-5]提示其不良反应主要为心血管系统反应, 心脏毒性反应发生率为 6.38%, 一般为用药后第 2~7 天内发生心肌缺血, 但并未危及患者生命, 均为可逆性, 且重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案并未增加化疗相关毒性的发生率和程度。本研究中 14 例患者共行 40 周期治疗, 主要的不良反应为血液学毒性中的中性粒细胞减少、贫血、血小板减少以及非血液学毒性中的脱发、乏力、恶心呕吐。不良反应经对症处理或暂时停药后可恢复。治疗过程中不良反应的发生率及程度均可接受, 且不良反应的发生及发展均在可控制范围内, 无治疗相关性死亡。因此, 重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗转移性乳腺癌不良反应可耐受, 安全性高。(下转第 2079 页)

- esis and lung cancer[J]. *J Thorac Onco*, 2007, 2(5): 384-386.
- [3] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Fit4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J]. *EMBOJ*, 1996, 15(2): 290-298.
- [4] Oh SJ, Jehsch MM, Birkenhager R, et al. VEGF and VEGF-C; specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane [J]. *Dev Biol*, 1997, 188(1): 96-109.
- [5] Crowe MJ, VonDer Weid PY, Brock JA, et al. Coordination of contractile activity in guinea-pig mesenteric lymphatics[J]. *J Physiol*, 1997, 500(2): 235-244.
- [6] Yan C, Zhu ZG, Yu YY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(6): 783-790.
- [7] Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessel from embryonic veins [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(1): 74-76.
- [8] Yonemura Y, Endo Y, Tabata K, et al. Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(5): 318-321.
- [9] Li L, Liu Q, Dong P. The expression and role of VEGF-C and its receptor FLT-4 in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma metastasis[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2005, 19(8): 845-847.
- [10] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlate with lymph node metastasis and prognosis of patient with colorectal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 32-36.
- [11] Mitsuhashi A, Suzuka K. Serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and VEGF-C level as tumor markers in patient with cervical carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 724-730.
- [12] Fujimoto J, Toyoki H, Sato E, et al. Clinical implication of expression of vascular endothelial factor C in lymph node metastasis of uterine cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(3): 466-469.
- [13] Koyama Y, Kaneko K, Akazawa K, et al. Vascular endothelial factor C and vascular endothelial factor D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4(5): 354-356.
- [14] Hanrahan MJ, Currie SP, Gunningham, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial factor VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D in adenocarcinoma sequence during colorectal cancer progression[J]. *J Pathol*, 2003, 200(2): 183-185.
- [15] Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics[J]. *Nat Med*, 2009, 7(2): 186-189.

(收稿日期: 2012-12-30 修回日期: 2013-02-18)

(上接第 2075 页)

参考文献:

- [1] Herbst RS, Hess KR, Tran HT, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Onco*, 2002, 20(18): 3792-3803.
- [2] Thomas JP, Arzooanian RZ, Alberti D, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Onco*, 2003, 21(2): 223-231.
- [3] 杨林, 王金万, 汤仲明, 等. 重组人血管内皮抑制素 I 期临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(6): 548-553.
- [4] 杨林, 王金万, 崔成旭, 等. 重组人血管内皮抑制素 YH-16 联合用药治疗非小细胞肺癌的多中心 II 期临床试验[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(2): 204-207.
- [5] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.
- [6] Wang J, Sun Y, Qin SK, et al. Results of phase IV clinical trial of combining endostar with chemotherapy for treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 759-762.
- [7] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [8] Conte PF, Guameri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma; results from the Gruppo Oncologico Nord Ovest Randomized Trial[J]. *Cancer*, 2004, 101(4): 704-712.
- [9] 张志强, 江泽飞, 宋三泰. 吉西他滨在乳腺癌化疗中的临床应用[J]. *国外医学: 肿瘤学分册*, 2005, 30(2): 232-235.
- [10] 王健. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌临床观察[J]. *河北医药*, 2011, 33(23): 3552-3553.
- [11] 柴文英, 马芸, 李萍, 等. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2011, 24(4): 164-166.
- [12] 苏春荣. 多西紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2010, 36(1): 44-45.
- [13] 唐朝锋, 马月琴. 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期乳腺癌 23 例[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(1): 120-121.

(收稿日期: 2012-12-08 修回日期: 2013-02-22)