

• 经验交流 •

多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察

谢联斌 谢莉 袁丽方

三阴性乳腺癌(TNBC)是指雌激素(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人类表皮生长因子受体2(HER-2)均为阴性的乳腺癌,约11.2%~16.3%乳腺癌患者属于此类型^[1-4],常伴随BRCA1突变^[5],是一类侵袭性强,治疗手段有限,预后较差的乳腺癌。由于缺乏有效的靶向内分泌治疗和抗HER-2治疗,因此化疗是该组患者的主要全身治疗选择,但对蒽环类耐药的患者目前尚无标准的解救治疗方案。研究发现多西紫杉醇和卡培他滨联合应用有协同作用^[6],于是本院从2006年1月至2009年12月,采用多西紫杉醇联合卡培他滨治疗24例蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌患者,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

24例患者均经穿刺组织病理检查和免疫组化检测确诊为三阴性乳腺癌,经X线、CT、MRI、骨扫描(ECT)、彩超等检查至少有一种可测量的客观肿瘤指标,卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 ;预计生存期3个月以上。耐药标准为:用含蒽环类方案化疗1年内复发及转移;Ⅳ期三阴性乳腺癌患者用含蒽环类方案治疗2周期以上无效;先以蒽环类治疗有效,继续治疗出现疾病进展。24例患者均为女性,年龄23~72岁,平均45岁。其中浸润性导管癌16例,髓样癌3例,腺癌2例,黏液腺癌3例;肺转移14例、肝转移8例、骨转移3例、淋巴结转移3例、脑转移2例;单个部位转移16例、多个部位转移8例。治疗前血常规、血糖、心、肝、肾及骨髓功能均正常。

1.2 治疗方法

多西紫杉醇75 mg/m² 静脉滴注,第1天;卡培他滨2000 mg/m² 分早、晚2次口服,连续服用14 d。应用多西紫杉醇前1天开始口服地塞米松7.5 mg,每天2次,连续3 d。21 d为1个周期,每例至少治疗2个周期后评价疗效,有效者化疗4个周期以上。

1.3 疗效及评价标准

按世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准进行评价,疗效分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), $(CR+PR)\%$ 为总有效率。疾病进展时间(TTP)为化疗开始到肿瘤复发或进展的时间。按1979年WHO抗癌药物毒性反应分级标准将毒性反应分为0~Ⅳ度。

2 结果

2.1 临床疗效

24例共完成96个周期的化疗,平均每例完成4个周期。全部患者均可评价疗效(表1),结果CR 2例,PR 13例,SD 5例,PD 4例,总有效率为62.5%(15/24)。中位疾病进展时间(TTP)为5.5个月(2~14个月)。

表1 多西紫杉醇加卡培他滨治疗不同部位转移癌效果(例)

转移部位	例数	CR	PR	SD	PD
肺	16	2	9	3	2
肝	8	0	5	1	2
骨	3	0	1	1	1
淋巴结	3	0	2	1	0
脑	2	0	0	2	0

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:稳定;PD:进展

2.2 不良反应

不良反应主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应和手足综合征,均为可逆性,详见表2。

表2 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌患者的不良反应

[例(%)]

不良反应	0度	I度	II度	III度	IV度
粒细胞减少	5(20.8%)	4(16.7%)	9(37.5%)	6(25%)	0(0)
手足综合征	7(29.2%)	10(41.7%)	6(25.0%)	1(4.2%)	0(0)
体液滞留	22(91.7%)	2(8.3%)	0(0)	0(0)	0(0)
恶心呕吐	5(20.8%)	14(58.3%)	4(16.7%)	1(4.2%)	0(0)
腹泻	15(62.5%)	6(25.0%)	3(12.5%)	0(0)	0(0)
心脏损害	22(91.7%)	2(8.3%)	0(0)	0(0)	0(0)
肝脏损害	18(75.0%)	5(20.8%)	1(4.2%)	0(0)	0(0)
肾脏损害	23(95.8%)	1(4.2%)	0(0)	0(0)	0(0)

n=24

3 讨论

三阴性乳腺癌属于乳腺癌的特殊亚型,约占全部乳腺癌的15%,局部复发和内脏转移率较高,且研究表明以蒽环类为主的化疗药物并不能改善TN-BC患者的不良预后^[7]。因此,对蒽环类耐药的三阴性乳腺癌如何提高化疗疗

效,延长患者生存时间,改善患者预后已成为肿瘤学者的研究热点。

卡培他滨是肿瘤选择性靶向化疗药物的代表,是新一代肿瘤内激活的口服氟尿嘧啶前体药物,口服后被小肠黏膜以原形吸收,在肿瘤组织内被胸苷磷酸化酶(TP)转化为抗肿瘤活性物氟尿嘧啶,明显提高了肿瘤内药物浓度,同时由于正常组织中的TP活性较低,可以明显降低正常组织中的药物浓度,达到既可以提高药物的抗肿瘤作用,又减少药物的全身毒性作用^[8]。而TP在乳腺癌组织中的浓度明显高于正常组织,所以卡培他滨对乳腺癌具有较高疗效。临床试验结果表明,单用卡培他滨治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者有效率为20.0%~26.0%^[8]。多西紫杉醇通过抑制细胞微管解聚,从而抑制肿瘤的生长,是乳腺癌化疗中最具活性的药物之一。何劲松等^[9]报道,含紫杉类化疗方案治疗三阴性乳腺癌的效果优于不含紫杉类的化疗方案,并且研究发现多西紫杉醇可上调肿瘤组织中的TP活性,有助于进一步提高卡培他滨的抗肿瘤活性,两药联合有协同作用,且毒性不重合,是较为理想的联合模式。本研究采用卡培他滨联合多西紫杉醇治疗三阴性乳腺癌患者的有效率达62.5%,与国内外研究报道两药联合治疗蒽环类晚期乳腺癌疗效为42.0%~62.0%相仿,进一步说明了卡培他滨联合多西紫杉醇治疗三阴性乳腺癌患者的治疗效果确切。多西紫杉醇联合卡培他滨的主要不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、手足综合征等。骨髓抑制以白细胞减少为主,Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生率为25.0%,用粒细胞集落刺激因子支持治疗后均可很快恢复正常,不影响治疗。非血液学毒性以手足综合症常见,均为可逆性,消化道反应较轻,使用雷莫司琼等止吐药后能较快恢复,其他不良反应较少见,亦无因治疗出现相关性死亡。

综上所述,多西紫杉醇联合卡培他滨治疗三阴性乳腺癌患者有较好的疗效,不良反应可以耐受,但鉴于本组资料例数有限,还有待进一步临床研究。

【关键词】 多西紫杉醇;卡培他滨;三阴性乳腺癌;化疗

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** B

参考文献

- [1] Bauer KR, Brown M, Parise C A, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*, 2007, 109:1721-1728.
- [2] Cleator S, Heller W, Coombes RC, et al. Triple-negative breast cancer: therapeutic option. *Lancet Oncol*, 2007, 8:235-244.
- [3] Rakha EA, El Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109:25-32.
- [4] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence.

Clin Cancer Res, 2007, 13: 4429-4434.

- [5] Stoppa Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancer: worse outcome related to BRCA1 mutations. J Clin Oncol, 2000, 18: 4053-4059.
- [6] Lueck H, Minckwitz GV, Du Bios A, et al. Epirubicin/paclitaxel (EP) vs. capecitabine/paclitaxel (XP) in first-line metastatic breast cancer (MBC): A prospective, randomized multicentre phase III study of the AGO breast cancer study group. J Clin Oncol, 2006, 24: 517.
- [7] Tan DS, Marchio C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. Breast Cancer Res Treat, 2008, 111: 27-44.
- [8] Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of an novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer, 1998, 34: 1274-1281.
- [9] 何劲松, 王先明, 朱国献, 等. 立体超选择动脉灌注治疗“三阴”乳腺癌的疗效. 广东医学, 2008, 29: 297-299.

(收稿日期: 2009-05-06)

(本文编辑: 张毅)

谢联斌, 谢莉, 袁丽方, 等. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 339-342.