

· 论著 ·

白蛋白紫杉醇用于乳腺癌新辅助化疗的二期临床研究

余峰 刘晶晶 张晟 张霄蓓 张瑾

【摘要】 目的 比较白蛋白紫杉醇联合表柔比星及环磷酰胺(TEC)方案与含以聚氧乙烯蓖麻油为溶剂紫杉醇注射液的 TEC 方案应用于乳腺癌新辅助化疗的有效性及其安全性。**方法** 研究共纳入 120 名乳腺癌患者,随机分为研究组和对照组,分别给予白蛋白紫杉醇 260 mg/m²+表柔比星 60 mg/m²+环磷酰胺 500 mg/m²的 TEC 新辅助化疗 3 周方案,和紫杉醇注射液 175 mg/m²+表柔比星 60 mg/m²+环磷酰胺 500 mg/m²的 TEC 新辅助化疗 3 周方案。两组患者均行 4 个周期的化疗。观察两组的病理完全缓解率(pCR),临床完全缓解率(cCR),临床部分缓解率(cPR)和临床治疗反应率(cRR),以及用药的安全性和不良反应。同时进一步比较两组治疗前后磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、促凋亡基因(BAD)等的表达水平。以 χ^2 检验进行组间率的比较及临床病理特征的分析,计量资料比较采用 *t* 检验。**结果** 两组患者均获得良好的治疗反应率,研究组 cCR 率为 46.7% (28/60),对照组为 18.3% (11/60),差异具有统计学意义($\chi^2=10.978$, $P=0.001$);其中研究组 16.67% (10/60)的患者达到 pCR,较对照组(5.0%, 3/60)有所提高($\chi^2=4.227$, $P=0.040$)。两组患者均未发生 3、4 度不良反应或治疗相关的死亡。研究组化疗期间主要不良反应为周围感觉神经毒性、中性粒细胞减少、恶心呕吐;研究组患者化疗期间中性粒细胞减少的发生率为 31.7% (19/60),而对照组为 51.6% (31/60) ($\chi^2=4.937$, $P=0.026$);研究组感觉神经毒性的发生率为 38.3% (23/60),对照组为 51.6% (31/60) ($\chi^2=5.910$, $P=0.015$);两组患者左心室射血分数均在正常范围内(>50%),用药前后均未发生明显改变;研究期间两组均无因药物不良反应所致的停药、用药延迟、药量减少、药物相关高血压及手术延迟。用药前后研究组 PI3K 阳性率降低 45.0%, mTOR 阳性率降低 43.3%, AKT 阳性率降低 41.7%, BAD 的阳性率升高 21.6%,差异均具有统计学意义(P 均=0.000)。与对照组相比,新辅助化疗后研究组的 PI3K、AKT、mTOR 的阳性率明显下调(58.3% 比 28.3%, $\chi^2=10.995$, $P=0.001$; 46.7% 比 16.7%, $\chi^2=13.713$, $P=0.000$, 75% 比 40%, $\chi^2=15.038$, $P=0.000$),差异具有统计学意义。但是,两组的 BAD 蛋白阳性率差异不具有统计学意义(33.3% 比 48.3%, $\chi^2=2.794$, $P=0.095$)。**结论** 含白蛋白紫杉醇的 TEC 方案作为乳腺癌新辅助化疗方案较含以聚氧乙烯蓖麻油为溶剂紫杉醇注射液的 TEC 方案可获得更好的临床疗效,中性粒细胞减少和感觉神经毒性的发生率较低,并可以显著地降低 PI3K、AKT、mTOR 的表达,具有一定的临床应用价值。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法、辅助; 白蛋白结合型紫杉醇

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

A phase II clinical study of albumin-bound paclitaxel used in neoadjuvant therapy in breast cancer women Yu Feng, Liu Jinjin, Zhang Sheng, Zhang Xiaobei, Zhang Jin. Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Jin, Email: zhangjin@tjmuch.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of two neoadjuvant therapies: albumin-

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.04.003

基金项目:天津市重大科技专项(工程)项目抗癌重大科技专项(12ZCDZSY15400)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院病理科 国家肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室(余峰、刘晶晶、张晟、张霄蓓、张瑾)

通信作者:张瑾, Email: zhangjin@tjmuch.com

bound paclitaxel combined with epirubicin and cyclophosphamide, and cremophor-formulated paclitaxel combined with epirubicin and cyclophosphamide in breast cancer patients. **Methods** A total of 120 breast cancer patients were enrolled and randomly divided into study group ($n=60$) and control group ($n=60$). In study group, albumin-bound paclitaxel 260 mg/m^2 , epirubicin 60 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 were administrated every 3 weeks for 4 cycles as neoadjuvant therapy; in control group, cremophor-formulated paclitaxel 175 mg/m^2 , epirubicin 60 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 were administrated every 3 weeks for 4 cycles as neoadjuvant therapy during the same time period. The pathologic complete response (pCR) rate, clinical complete remission (cCR) rate, clinical partial remission (cPR) rate, clinical response rates (cRR), safety and toxicity in the two groups were recorded. The expressions of PI3K, AKT, mTOR and BAD in tumor tissue were examined and compared before and after chemotherapy in two groups. χ^2 test was used for rate comparison between groups and clinicopathological analysis. t test was used for measurement data.

Results The patients in two groups achieved good clinical response: 28 patients (46.7%, 28/60) in study group and 11 (18.3%, 11/60) achieved cCR, the difference was statistically significant ($\chi^2=10.978$, $P=0.001$). The pCR rate was 16.7% (10/60) in study group, higher than 5% (3/60) in control group ($\chi^2=4.227$, $P=0.040$). There were no treatment-related deaths or grade 3 and 4 toxicity in both groups. The most common adverse events in study group were periphery sensory neuropathy, neutropenia, nausea and vomiting. The neutropenia occurred in 31.7% of the patients (19/60) in study group, in 51.6% of the patients (31/60) in control group ($\chi^2=4.937$, $P=0.026$). And sensory neuropathy occurred in 38.3% of the patients (23/60) in study group and in 18.3% of the patients (11/60) in control group during chemotherapy. All patients had normal left ventricular ejection fraction range ($>50\%$) before and after therapy in both groups. No drug discontinuation, drug delay, drug reduction, drug-related hypertension or postponed operation occurred during the study period. After chemotherapy, in study group, the positive rate of PI3K was decreased by 45.0%, mTOR by 43.3% and AKT by 41.7% and BAD positive rate was increased by 21.6% (all $P=0.05$). Compared with control group, the positive rates of PI3K, AKT and mTOR in the study group were significantly decreased (58.3% vs 28.3%, $\chi^2=10.995$, $P=0.001$; 46.7% vs 16.7%, $\chi^2=13.713$, $P=0.000$, 75% vs 40%, $\chi^2=15.038$, $P=0.000$), but there was no difference in the positive rate of BAD between two groups (33.3% vs 48.3%, $\chi^2=2.794$, $P=0.095$). **Conclusion** Albumin-bound paclitaxel combined with epirubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy has the advantages over cremophor-formulated paclitaxel combined with epirubicin and cyclophosphamide in breast cancer patients, including better clinical response, lower incidence of neutropenia and sensory neuropathy and decreased expression of PI3K, AKT and mTOR, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoadjuvant therapy; Albumin-bound paclitaxel

乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤之一。在中国乳腺癌发病率呈快速增长的趋势,年平均增长 3%~4%,远高于世界平均增长速度^[1]。化疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,近年来新辅助化疗越来越受到临床的重视。紫杉类化疗药物作为一类作用于细胞微管蛋白的抗肿瘤药物,对多种恶性肿瘤显示出良好的治疗效果,也是乳腺癌一线化疗用药。紫杉类本身在水中溶解度极低,而作为常规溶剂的聚氧乙基蓖麻油等会造成过敏及周围神经病变等不良反应,并使药物呈非线性药代动力学过程,限制了临床上大剂量使用及其疗效评估。

白蛋白紫杉醇是一种以人血白蛋白作为药物

载体与稳定剂的新型紫杉醇白蛋白冻干剂,纳米粒平均粒径只有 130 nm,约为红细胞的百分之一^[2]。由于去除了有机溶剂,药物不良反应明显减轻,并且更高剂量的紫杉醇作用于实体瘤也成为可能,抗肿瘤活性增高,骨髓抑制减少,使用方法更便利,静脉滴注时间更短。且患者用药前不需接受预处理,药代动力学也呈线性关系^[3]。

笔者单位从 2010 年 7 月至 2012 年 10 月进行了应用含白蛋白紫杉醇和传统含以聚氧乙基蓖麻油为溶剂紫杉醇注射液的 TEC(T:紫杉醇;E:表柔比星,C:环磷酰胺)新辅助化疗方案治疗乳腺癌的随机对照临床研究,观察并对比两者的疗效、安全性及不良反应和治疗前后相关蛋白水平

的变化,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2010 年 7 月至 2012 年 10 月本科病理确诊为乳腺癌的患者,共 120 例。采用随机数字表法将患者分为研究组和对照组各 60 例,全为女性。研究组年龄范围 35~71 岁,中位年龄 47 岁,对照组年龄范围 37~70 岁,中位年龄 46 岁,两组差异无统计学意义($t=0.760$, $P=0.449$)。两组患者的一般临床资料均衡,具有可比性(表 1)。

入组标准为:(1)体力状态 Karnofsky 评分 ≥ 70 ;(2)自愿签署知情同意书;(3)经粗针穿刺活组织检查证实为浸润性乳腺癌;(4)临床分期: $T_{2-4b}N_{0-2}M_0$;(5)受试者以往没有接受过放射治疗、化疗或生物治疗;(6)受试者血液生化指标符合下列标准 $Hb \geq 100$ g, $WBC \geq 4 \times 10^{12}/m^3$, $PLT \geq 1.0 \times 10^{14}/m^3$,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)不高于正常上限的 2 倍,总胆红素(TBIL)、间接胆红素(DBIL)、肌酐清除率(CCr)不高于正常上限的 1.5 倍;(7)依据 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)标准可测量病灶^[4]。

排除标准为:(1)怀孕期、哺乳期患者;(2)有器官移植史(包括骨髓自体移植和外周干细胞移植);(3)由疾病引起的外周神经系统障碍者或有明显精神障碍及中枢神经系统障碍史者;(4)伴有严重感染或活动性消化道溃疡需要治疗者;(5)严重肝病(如肝硬化等)、肾病、呼吸道疾病或不能控制的糖尿病;(6)除了治愈的皮肤基底细胞癌及治愈的宫颈原位癌外,其他癌症无病期少于 5 年;(7)心电图明显异常或临床症状明显的心脏疾病(即充血性心衰、症状明显的冠心病、药物难以控制的心律失常或 12 个月内曾有心肌梗

塞发作或心功能 III 或 IV 级者);(8)对实验药物过敏。

1.2 用药方案

入组病例随机分为研究组和对照组。研究组 TEC 方案具体用药:注射用紫杉醇(白蛋白结合型, Abraxane, 美国阿博利斯公司) 260 mg/ m^2 + 表柔比星 60 mg/ m^2 + 环磷酰胺 500 mg/ m^2 , 将白蛋白结合型紫杉醇冻干粉用 0.9% 氯化钠注射液溶解后,静脉滴注 30 min,无预处理用药。对照组 TEC 方案具体用药:紫杉醇注射液(泰素,美国百时美公司) 175 mg/ m^2 + 表柔比星 60 mg/ m^2 + 环磷酰胺 500 mg/ m^2 , 静脉滴注,用药前 12 、 6 h 分别予以地塞米松 20 mg 口服,用药前 30 min 予以苯海拉明 50 mg 口服、西米替丁 0.4 g 静脉滴注。两组用药均为 3 周方案,所有患者均完成 4 个疗程。

1.3 评价标准

1.3.1 疗效评价标准 化疗前后应用临床触诊、双乳超声及 X 线摄影评估肿瘤的大小,依据 RICIST 实体瘤评估标准进行疗效评估^[4],分为完全缓解 (complete remission, CR), 部分缓解 (partial remission, PR), 稳定 (stable disease, SD), 进展 (progressive disease, PD)。各评估标准如下:CR:病灶完全消失,无新病灶出现,肿瘤标志物水平下降至正常并维持 4 周;PR:肿瘤最大径之和减少 $>30\%$ 并维持 4 周;PD:肿瘤最大径之和增加 $>20\%$ 或出现新病灶;SD:病灶增大未及 PD、减小未及 PR 并维持 4 周。CR 又分为病理完全缓解 (pCR) 和临床完全缓解 (cCR), 其中 pCR 定义为:肿瘤完全消失,镜下未见浸润癌残留,但可含有 DCIS。临床反应率 (clinical response rate, cRR) 为 CR 与 PR 之和。

1.3.2 安全性评价标准 化疗期间及化疗后至少每周复查 1 次血常规和肾功能,观察可能出现的化疗相关不良反应。不良反应按 NCI-CTC

表 1 患者的临床病理资料

组别	例数	月经状态		组织学类型			ECOG 评分		肿瘤分期					ER 和/或 PR 阳性	三阴性乳腺癌
		绝经前	绝经后	浸润性导管癌	浸润性小叶癌	其他	PS 0	PS 1	II A	II B	III A	III B	III C		
研究组	60	41	19	50	2	8	55	5	21	24	7	5	3	39	9
对照组	60	43	17	53	3	4	53	7	23	21	9	4	3	41	8
检验值		0.159					0.370							0.150	0.069
P 值		0.690			0.594 ^a		0.543				0.964 ^a			0.699	0.793

a:应用 Fisher 精确概率法,其余采用 χ^2 检验

3.0(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)进行评价。

1.3.3 免疫组织化学的评价标准 在签署知情同意书后,所有 120 例患者均于新辅助化疗前通过粗针穿刺活组织检查明确病理诊断,并获得治疗前肿瘤组织样本。新辅助化疗完成 4 个周期后,手术获得化疗后肿瘤组织样本。通过免疫组织化学染色分析其中磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),促凋亡基因(BAD)等蛋白表达水平改变。

BAD 蛋白按染色强弱及阳性细胞率两个方面计算评分:染色强度(0 分,无;1 分,弱;2 分,中;3 分,强)和阳性细胞率(0 分,<5%;1 分,5%~10%;2 分,>10%~20%;3 分,>20%~50%;4 分,>50%)评分之和为该病例评分值,且将评分值 0~2 分定为阴性表达(-),>2 分定为阳性(+)^[5]。

PI3K、AKT、mTOR 按照双评分系统进行:靶细胞阳性率 0 为 0 分,1%~10% 为 1 分,11%~50% 为 2 分,51%~80% 为 3 分,>80% 为 4 分。显色度按切片中细胞显色有无及染色深浅记分。细胞无显色为 0 分,浅棕黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。最后将两项分值相乘,按结果分为:(1)阴性,为 0 分(-);(2)弱阳性,为 1~2 分(+);(3)阳性,为 3~4 分(++);(4)强阳性,为 >4 分(+++)^[6]。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件对资料进行统计分析,计量资料之间比较采用 *t* 检验,两样本率之间比较采用 χ^2 检验,治疗前后各蛋白表达变化采用配对卡方 McNemar 检验分析,小样本采用 Fisher 精确概率法。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价

本研究中,研究组与对照组均对新辅助化疗

方案产生良好反应,两组患者的 cRR 均高达 100%。白蛋白紫杉醇研究组的 cCR 率为 46.7%(28/60),高于传统紫杉醇对照组的 18.3%(11/60),差异具有统计学意义($\chi^2=10.978, P=0.001$)。进一步分析,白蛋白紫杉醇组 pCR 率为 16.67%(10/60),而对照组为 5.0%(3/60),研究组 pCR 率较对照组高($\chi^2=4.227, P=0.040$,图 1)。

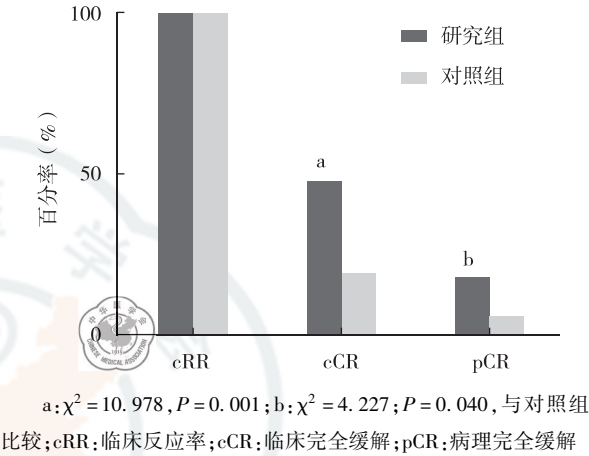


图 1 两组乳腺癌患者新辅助化疗后临床疗效评价

2.2 不良反应

至 2012 年 10 月,两组共 120 名患者均完成了 4 周期的新辅助化疗。用药期间患者均未发生严重不良事件。期间未发生因药物不良反应所致停药、用药延迟、药量减少、药物相关高血压及手术延迟。两组患者用药期间的不良反应详见表 2。

紫杉类药物的主要不良反应是过敏反应、骨髓功能的抑制、周围神经毒性作用。本研究中,白蛋白紫杉醇研究组患者中性粒细胞减少发生率为 31.7%(19/60),而对照组为 51.6%(31/60),两者差异具有统计学意义($\chi^2=4.937, P=0.026$)。

研究组中有 23 例患者(38.3%)发生了周围感觉神经毒性反应,表现为手足麻木、感觉异常和刺痛,而对照组的发生率为 18.3%(11/60),差异有统计学意义($\chi^2=5.910, P=0.015$)。本研究两组

表 2 两组患者用药期间的不良反应 (例)

组别	例数	中性粒细胞减少	血小板减少	感觉神经毒性	脱发	恶心、呕吐	腹泻	色素沉着
研究组	60	19	1	23	3	4	0	1
对照组	60	31	2	11	5	3	1	2
χ^2 值		4.937		5.910				
P 值		0.026	1.000 ^a	0.015	0.717 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a

a: 采用 Fisher 精确概率法

患者均未发生 3~4 度的神经毒性反应。其他的常见不良反应还有恶心、呕吐、脱发等,两组间差异亦未见统计学意义。实验期间,两组患者均未发生用药相关过敏事件。另外,两组患者左心室射血分数(LVEF)在治疗前后均在正常范围内(>50%)。

2.3 蛋白表达水平变化

120 名患者均于新辅助化疗前通过粗针穿刺活检组织检查明确病理诊断,并获得治疗前肿瘤组织样本。新辅助化疗完成 4 周期后,手术获得化疗后肿瘤组织样本。通过免疫组织化学染色分析其中 PI3K、AKT、mTOR 及 BAD 蛋白表达水平改变:(1)对照组和研究组在化疗前 PI3K、AKT、mTOR 及 BAD 蛋白表达基线水平差异不具统计学意义。(2)将研究组应用白蛋白型紫杉醇行新辅助化疗前后的标本对比,可见治疗后标本中 PI3K、mTOR、AKT 阳性率分别下降了 45.0%、43.3% 以及 41.6%,差异具有统计学意义。而新辅助化疗前后 BAD 蛋白表达升高 21.7%,差异具有统计学意义。(3)对于对照组标本,应用新辅助化疗前后的 PI3K、AKT、mTOR 蛋白水平的差异具有统计学意义,而 BAD 蛋白前后差异不具有统计学意义。(4)比较两组新辅助化疗后组 PI3K、AKT、mTOR 阳性率,研究组均高于对照组,差异具有统计学意义,而两组 BAD 指标阳性率的差异不具有统计学意义。具体统计数据见表 3~5,图 2~5。

3 讨论

新辅助化疗可以降低临床分期,可提高乳腺癌手术切除率和乳腺癌保留乳房率,可减少手术过程中肿瘤细胞扩散机会,早期杀灭亚临床病灶,并可指导术后辅助化疗方案的选择。随着其在乳腺癌临床治疗中的逐步广泛应用,化疗方案及药物的选择在临床治疗中尤为重要。而一种新型化疗药物研发后,评价其能否安全有效地应用于临床则成为首要任务。

作为乳腺癌化疗的重要药物之一,紫杉类在一线化疗中起着重要作用。白蛋白紫杉醇无需传统溶剂聚氧乙烯蓖麻油助溶,可利用天然白蛋白通路和白蛋白受体-窖蛋白/细胞膜窖-富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)靶向装运机制高浓度聚集于肿瘤组织^[7]。已有多项研究表明这种新药并

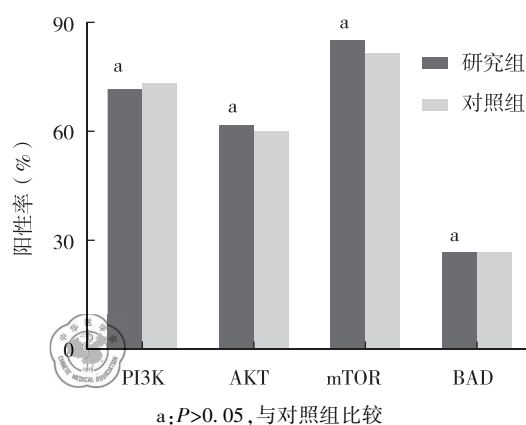


图2 研究组和对照组乳腺癌患者新辅助化疗前各蛋白的阳性率

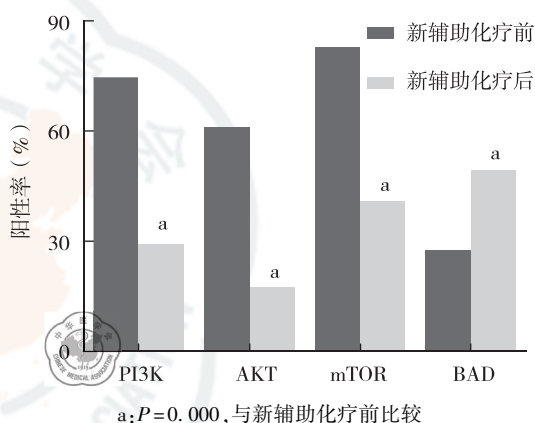


图3 研究组乳腺癌患者新辅助化疗前后各蛋白的阳性率

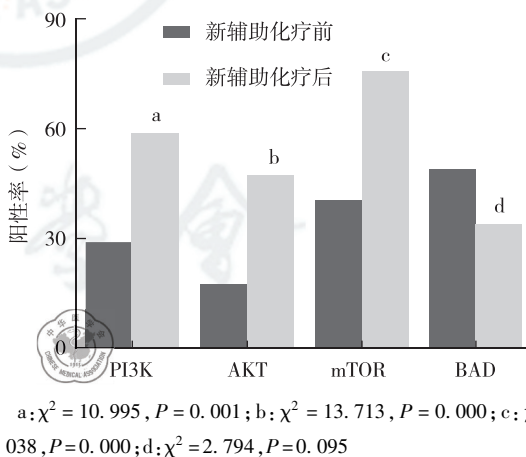
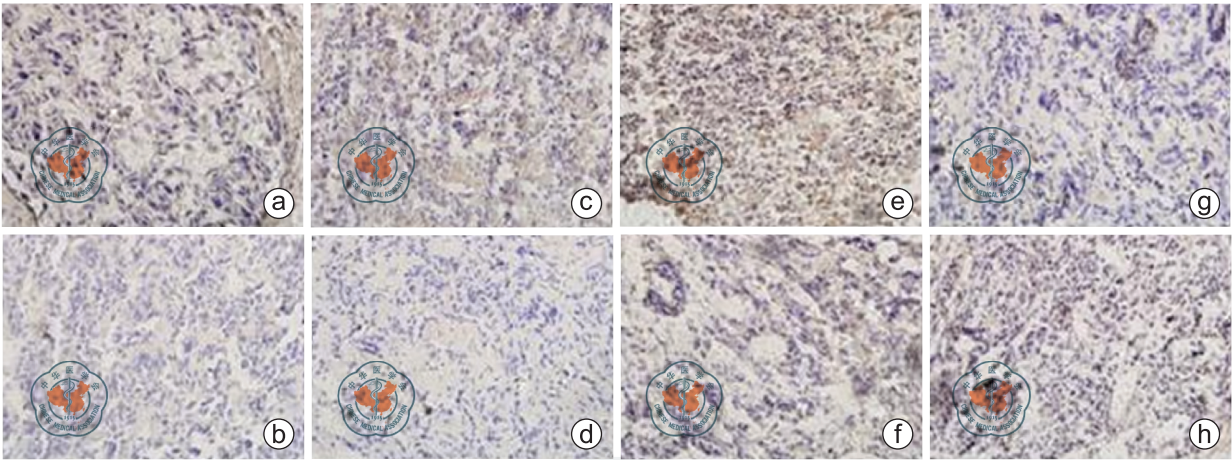


图4 研究组和对照组乳腺癌患者新辅助化疗后各蛋白的阳性率

不明显增加药物毒性^[3,8-10]。同时也有研究显示,白蛋白紫杉醇针对对紫杉类或蒽环类化疗药物抗药的患者也具有一定治疗效果^[8,9,11]。

目前关于白蛋白紫杉醇作为新辅助化疗用药应用于乳腺癌的临床研究主要有 Robidoux 等^[12]的研究(SABCS 2006)及 Inhorn 等的^[13]研究。前



PI3K:磷脂酰肌醇 3-激酶;AKT:蛋白激酶 B;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;BAD:促凋亡基因;a:对照组 PI3K 呈阳性表达;b:对照组 AKT 呈阳性表达;c:对照组 mTOR 呈阳性表达;d:对照组 BAD 呈阴性表达;e:研究组 PI3K 呈阴性表达;f:研究组 AKT 呈阴性表达;g:研究组 mTOR 呈阴性表达;h:研究组 BAD 呈阳性表达。

图 5 化疗后两组乳腺癌组织中蛋白表达免疫组织化学图(HE ×100)

表 3 研究组和对照组新辅助治疗前各蛋白表达情况

组别	总例数	PI3K 阳性		AKT 阳性		mTOR 阳性		BAD 阳性	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
研究组	60	44	73.3	36	60.0	49	81.7	16	26.7
对照组	60	43	71.7	37	61.7	51	85	16	26.7
χ^2 值		0.042		0.035		0.240		0.000	
P 值		0.838		0.852		0.624		1.000	

表 4 研究组和对照组治疗前后各蛋白表达变化

组别	总例数	PI3K 阳性		AKT 阳性		mTOR 阳性		BAD 阳性	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
研究组									
新辅助前	60	44	73. 3	36	60. 0	49	81. 7	16	26. 7
新辅助后	60	17	28. 3	10	16. 7	24	40	29	48. 3
P 值		0. 000		0. 000		0. 000		0. 000	
对照组									
新辅助前	60	43	71. 7	37	61. 7	51	85. 0	16	26. 7
新辅助后	60	35	58. 3	29	46. 7	45	75	20	33. 3
P 值		0. 008		0. 008		0. 031		0. 125	

表 5 研究组和对照组新辅助治疗后各蛋白表达情况

组别	总例数	PI3K 阳性		AKT 阳性		mTOR 阳性		BAD 阳性	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
研究组	60	17	28.3	10	16.7	24	40	29	48.3
对照组	60	35	58.3	29	46.7	45	75	20	33.3
χ^2 值		10.995		13.713		15.038		2.794	
P 值		0.001		0.000		0.000		0.095	

者比较局部晚期乳腺癌新辅助化疗中紫杉醇(白蛋白结合型)单药单周用药方案新辅助化疗以及紫杉醇(白蛋白结合型)单周用药方案序贯 5-氟

尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺每 3 周方案的病理缓解率以及用药的安全性。试验表明对于局部晚期乳腺癌患者,每周方案白蛋白结合型紫杉醇毒

性最小、疗效明显, cCR 率达 32%。而序贯方案的耐受性更好, 所有患者均能接受手术^[12]。后者则是吉西他滨、表柔比星和注射用紫杉醇(白蛋白结合型)联合用于局部晚期乳腺癌的新辅助化疗的临床试验。剂量密集型新辅助 GEA+培非司亭方案对大多数患者有效、耐受性好。19% 的患者达 pCR, 69% 的患者具有两年无进展生存期, 这与其他新辅助化疗方案的疗效相当。该研究Ⅲ期乳腺癌比例偏高(56%)可能导致 pCR 率偏低^[13]。

Gradishar 等^[14]进行的Ⅲ期临床研究中, 将入组的 454 例患者随机分为白蛋白紫杉醇组和传统紫杉醇组, 两组用药剂量与本研究一致, 结果显示两组的临床缓解率分别为 33% 和 19% ($P=0.001$), 但该实验入选人群还包括了术后的转移性乳腺癌患者。

本研究主要比较了白蛋白紫杉醇和传统溶剂型紫杉醇在新辅助化疗 TEC 方案中的有效性、安全性以及治疗前后肿瘤标本相关蛋白水平的变化。笔者发现白蛋白紫杉醇组 cCR 及 pCR 均高于传统紫杉醇注射液, 差异均具有统计学意义。NSABP B-18、B-27 研究显示, 获得 pCR 患者的 DFS 和 OS 较其他患者显著延长。本研究观察到白蛋白型紫杉醇可提高研究组患者的 pCR 率 ($P=0.040$)。在安全性方面, 研究组受试患者诸如中性粒细胞减少等血液毒性较对照组明显减少。本研究中两组患者均未发生过敏反应及严重的周围神经毒性等紫杉类药物常见不良反应, 对照组考虑与用药前常规预防应用抗过敏药物有关, 当然也有可能是入选例数较少, 新辅助化疗周期短的原因。临床上对不良反应作相应处理后, 两组患者均能在短期内恢复良好。笔者进一步应用免疫组织化学观察两组治疗前后肿瘤细胞 PI3K、AKT、mTOR 及 BAD 蛋白表达水平。在两组新辅助化疗前相关蛋白表达差异不具有统计学意义的情况下, 研究组中与抑制细胞凋亡相关的 PI3K、AKT、mTOR 蛋白在新辅助化疗后明显下调, 而与促进细胞凋亡相关的 BAD 蛋白则表现为上调明显, 差异均具有统计学意义。而对照组新辅助化疗前后 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达水平差异具有统计学意义, 但 BAD 蛋白水平差异不具有统计学意义。进一步比较两组在新辅助化疗后各组织化学指标的阳性率, 两组 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达阳性率的差异具有统计意义。上述结果

表明含白蛋白紫杉醇的 TEC 新辅助化疗可能通过某种方式较传统紫杉醇更有效地调控细胞 PI3K/AKT 相关通路蛋白的表达水平, 影响细胞凋亡相关蛋白水平, 促进肿瘤细胞的凋亡进而杀伤肿瘤细胞。也有可能是新剂型的紫杉醇实际用药剂量较高的原因, 仍需进一步研究明确。

对于乳腺癌新辅助治疗, 相较于以聚氧乙烯为溶剂的紫杉醇对照组方案, 白蛋白紫杉醇联合表柔比星和环磷酰胺方案可获得更好的 cCR, 并可一定程度上提高 pCR 比例, 且不增加治疗所致的不良反应, 同时中性粒细胞降低事件的发生率较低, 其主要不良反应表现为周围神经毒性。相较于对照组, 白蛋白紫杉醇组可显著降低 PI3K、AKT 以及 mTOR 蛋白表达。本研究初步证实, 含白蛋白紫杉醇的新辅助化疗 TEC 方案具有良好的治疗效果及安全性, 而能否改善患者的远期生存仍需进一步随访。

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(1):1-12.
- [2] 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.
- [3] Ibrahim NK, Desai N, Legha S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5):1038-1044.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [5] Hall PA, Coates PJ, Ansari B, et al. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. J Cell Sci, 1994, 107(Pt 12):3569-3577.
- [6] Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, et al. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. Cancer, 1993, 72(12):3641-3647.
- [7] Di Costanzo F, Gasperoni S, Rotella V, et al. Targeted delivery of albumin bound paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer[J]. Onco Targets Ther, 2009, 2:179-188.
- [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]. 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] Nyman DW, Campbell KJ, Hersh E, et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced nonhematologic malignancies[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31):7785-7793.
- [11] Blum JL, Savin MA, Edelman G, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes[J]. Clin Breast Cancer, 2007, 7(11):850-856.
- [12] Robidoux A, Buzdar AU, Quinaux E, et al. A phase II neoadjuvant trial of sequential nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide in locally advanced breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2010, 10(1):81-86.
- [13] Inhorn RC, Daniel B, Daniel D, et al. Correlation of SPARC, ER, PR, and HER2 tumor with progression-free survival from a phase II neoadjuvant trial of gemcitabine, epirubicin, and nab-paclitaxel [EB/OL]. [2014-05-20]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/33323-65>.
- [14] 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.
- (收稿日期:2014-03-11)
(本文编辑:刘军兰)

余峰,刘晶晶,张晟,等. 白蛋白紫杉醇用于乳腺癌新辅助化疗的二期临床研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2014, 8(4):236-243.

