

## • 临床论著 •

# 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性

刘培延 孙蔚莉 刘德林 武渊 王友群

**【摘要】** 目的 探讨白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的近期疗效和安全性。方法 回顾性分析34例应用白蛋白结合型紫杉醇单药及联合方案治疗的晚期乳腺癌患者。其中,单药组15例,合并其他抗肿瘤药组19例。一线化疗9例,二线及以上化疗25例。白蛋白结合型紫杉醇每周期剂量范围为170~280 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注30 min,第1、8天给药,合并抗肿瘤药按常规给药方法给药,21~28 d为1个周期。白蛋白结合型紫杉醇用药前不予抗过敏预处理,每2个周期评估疗效及毒副作用。结果 34例患者均可评价疗效,客观有效率(ORR)35.3%,中位无疾病进展时间(PFS)为6.1个月。一线治疗患者的ORR明显高于二线及二线以上治疗的疗效,两者具有统计学差异(66.7% vs. 24.0%,  $P < 0.05$ )。对于既往使用紫杉类药物耐药的患者的ORR为10.0%,临床获益率达90.0%。主要毒副作用包括血液学毒性、消化道反应、感觉神经病变、肌肉关节痛、疲乏、脱发等。结论 白蛋白结合型紫杉醇单药及联合方案不仅可以用于晚期乳腺癌的一线治疗,也是二线及二线以上治疗的有效解救方案,对既往紫杉类药物耐药的患者仍可获益,且毒副作用均可耐受。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 紫杉醇; 抗药性,肿瘤; 治疗结果; 安全

**Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in patients with advanced breast cancer** LIU Pei-yan, SUN Wei-li, LIU De-lin, WU Yuan, WANG You-qun. Department of Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: SUN Wei-li, Email: sunweili@medmail.com.cn; WANG You-qun, Email: wyqfbox@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate retrospectively the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in patients with advanced breast cancer. **Methods** Thirty-four patients with advanced breast cancer treated with albumin-bound paclitaxel were retrospectively analyzed. Fifteen patients were treated with albumin-bound paclitaxel alone, nineteen patients were combined with other anti-tumor drugs. Albumin-bound paclitaxel was administered without premedication at a dose of 170-280 mg/m<sup>2</sup> over 30 minutes on day 1 and 8, repeated every 3-4 weeks. Other drugs were administered by the routine methods. The efficacy and safety were assessed every two cycles. **Results** All patients were evaluable for response. The objective response rate (ORR) was 35.3% and the median progression-free survival (PFS) was 6.1 months. The ORR of first-line therapy group was significantly higher than that of more than first-line therapy group (66.7% vs. 24.0%,  $P < 0.05$ ). The ORR and CBR in patients that developed taxanes-resistance after previous taxane treatment were 10% and 90%, respectively. The main toxicities include hematological toxicity, gastrointestinal reactions, sensory neuropathy, myodynia/arthritis, fatigue, alopecia and so on. **Conclusions** The albumin-bound paclitaxel-based chemotherapy not only can be used in first line but also more than first line therapy. It also showed antitumor activity in taxanes-resistance patients and was better in safety and tolerance.

**【Key words】** Breast neoplasms; Abraxane; Drug resistance, neoplasm; Treatment outcome; Safety

紫杉类药物自20世纪90年代问世以来,被认为是目前晚期乳腺癌解救治疗最有效的药物之一,单药

及联合用药均显示很好的疗效。白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane)是一种全新的紫杉醇剂型,疗效较普通溶剂型紫杉醇高,且毒副反应较轻<sup>[1]</sup>。本文回顾性分析了本院34例使用白蛋白结合型紫杉醇单药及联合方案治疗的晚期乳腺癌的近期疗效和安全性,现报道如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.03.108

作者单位:210009 南京,中国药科大学临床药学教研室(刘培延、王友群);江苏省肿瘤医院肿瘤内科(孙蔚莉、刘德林、武渊)

通讯作者:孙蔚莉,Email:sunweili@medmail.com.cn;王友群,Email:wyqfbox@163.com

## 资料与方法

### 一、一般资料

2011年1月至2012年8月江苏省肿瘤医院34例应用白蛋白结合型紫杉醇治疗的局部复发或转移性晚期乳腺癌患者均经细胞/组织病理学确诊,确诊年龄在28~79岁之间,中位年龄51岁。病理类型为浸润性导管癌31例,浸润性小叶癌1例,髓样癌1例,腺癌1例。ER和(或)PR阳性20例,均阴性12例,不详2例;C-erbB-2阳性10例,阴性16例,不详8例。按照起始治疗方案的不同,将患者分为单药治疗组15例;联合化疗组11例(顺铂1例,洛铂5例,奥沙利铂4例,脂质体阿霉素1例);联合靶向药物组7例(贝伐珠单抗2例,曲妥珠单抗3例,拉帕替尼2例);其他(贝伐珠单抗+吉西他滨)1例。34例患者治疗前存在内脏转移25例,无内脏转移9例。1~2个转移灶的患者占15例,≥3个转移灶患者占19例。一线化疗9例,二线及以上化疗25例。既往使用过紫杉类药物治疗的患者23例,其中发生耐药10例(在治疗过程中或者治疗结束后6个月内复发)。

### 二、治疗方法

将白蛋白结合型紫杉醇冻干粉使用0.9%氯化钠注射液按说明书要求溶解后,静脉滴注30 min,第1、8天给药,合并抗肿瘤药按常规给药方法给药,每21~28天为1个周期。用药前不给予抗过敏预处理,常规给予5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂预防呕吐。

### 三、疗效评定标准

按实体瘤疗效评定标准(RECIST1.1)每2个周期评价1次疗效,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)。客观有效率(ORR)按CR+PR统计,临床获益率(CBR)按CR+PR+SD统计,无疾病进展生存期(PFS)(从初始治疗开始直至疾病进展或没有进展情况下出现的任何原因引起的死亡时间)。

### 四、安全性评定标准

按照CTCAE 4.0修订版进行评价,分为0~IV度。

### 五、统计学分析

采用SPSS 17.0版统计软件包,两样本率之间比较用 $\chi^2$ 检验,小样本量采用Fisher精确概率法, $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

## 结 果

1. 近期疗效:全组34例患者共完成176个周期化疗,平均周期数为5.2个周期。所有患者均可评价疗效,其中PR 12例(35.3%),SD 21例(61.8%),PD 1例(2.9%),ORR为35.3%,CBR高达97.1%,中位

PFS为6.1个月。

34例患者含白蛋白结合型紫杉醇方案疗效与受体情况、转移部位、转移数目、既往治疗等的关系见表1。

表1 34例患者疗效的影响因素

影响因素	例数	ORR(CR + PR)		P值
		例	%	
激素受体				1.000
阳性	20	6	30.0	
阴性	12	4	33.3	
C-erbB-2表达				0.069
C-erbB-2阳性	10	5	50.0	
C-erbB-2阴性	16	2	12.5	
转移部位				0.224
有内脏转移	25	7	28.0	
无内脏转移	9	5	55.6	
转移数目				0.075
1~2	15	8	53.3	
≥3	19	4	21.1	
治疗方式				0.040
一线治疗	9	6	66.7	
二线及二线以上治疗	25	6	24.0	
治疗方案				0.288
单药治疗	15	7	46.7	
联合治疗	19	5	26.3	
既往治疗				0.061
紫杉类耐药	10	1	10.0	
紫杉类不耐药	24	11	45.8	

表2 含白蛋白结合型紫杉醇方案的常见毒副作用[例,(%)]

毒性反应	毒性分级				
	I	II	III	IV	III + IV
白细胞减少	3(8.8)	5(14.7)	18(52.9)	3(8.8)	21(61.8)
粒细胞减少	5(14.7)	7(20.6)	11(32.4)	2(5.9)	13(38.2)
血小板减少	4(11.8)	6(17.6)	1(2.9)	1(2.9)	2(5.9)
贫血	4(11.8)	15(44.1)	5(14.7)	0(0)	5(14.7)
脱发	4(11.8)	27(79.4)	3(8.8)	0(0)	3(8.8)
感觉神经异常	11(32.4)	3(8.8)	2(5.9)	0(0)	2(5.9)
肌肉关节痛	8(23.5)	6(17.6)	0(0)	0(0)	0(0)
肝功能异常	9(26.5)	1(2.9)	0(0)	0(0)	0(0)
恶心、呕吐	12(35.3)	1(2.9)	0(0)	0(0)	0(0)
腹泻	7(20.6)	2(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)
乏力、食欲缺乏	13(38.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
低热	3(8.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
过敏	2(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

2. 安全性评价:在本回顾性分析中,患者常见的毒副作用包括骨髓抑制、感觉神经异常、肌肉关节酸痛、脱发及消化道反应;严重毒副作用主要为骨髓抑制、脱发及感觉神经异常。毒副作用分布见表2。

## 讨 论

局部复发或转移性晚期乳腺癌的治疗原则是控制疾病进展,改善患者生活质量,延长患者生存时间。晚期乳腺癌患者的生存期较其他晚期肿瘤患者生存期长,因此对晚期乳腺癌采取合适的治疗措施,对改善患者生活质量,控制病情继续进展及延长生存时间具有重要的意义。目前,紫杉类药物单药或者联合用药被认为是晚期乳腺癌患者的解救治疗及二线以上治疗最有效的药物之一。

由美国阿博利斯生物科学公司研发的白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇和白蛋白结合形成的纳米颗粒,不需助溶剂,主要利用细胞膜上“白蛋白受体(gp60)-细胞膜窖蛋白(caveolar)-肿瘤组织中富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)”的独特靶向转运机制,使白蛋白结合型紫杉醇靶向聚集于肿瘤细胞内,安全地提高紫杉醇在肿瘤细胞内的局部浓度,使紫杉醇的剂量依赖性疗效更高<sup>[2-3]</sup>。同时因其去除了助溶剂,减轻了因助溶剂而引起的严重过敏反应,毒性更低,安全性更好<sup>[4]</sup>。

白蛋白结合型紫杉醇是一种广谱、有效、低毒的新型紫杉类抗肿瘤药物。其于2005年1月在美国上市,主要用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌以及辅助化疗6个月内复发的乳腺癌患者。目前,国外多项临床研究对白蛋白结合型紫杉醇单药或联合用药在晚期乳腺癌治疗中的疗效和安全性进行了评价,结果均表明作为晚期乳腺癌的解救治疗药物,白蛋白结合型紫杉醇单药或联合用药疗效优于溶剂型紫杉醇,且不良反应较溶剂型紫杉醇轻。白蛋白结合型紫杉醇单药治疗晚期乳腺癌的ORR为33%,中位PFS为5.7个月;其中一线治疗的ORR为42%,中位PFS为24.0周;二线及二线以上治疗的有效率为27%,中位PFS为5.2个月<sup>[5]</sup>。对于既往紫杉类药物治疗后耐药的晚期乳腺癌患者,Blum等<sup>[6]</sup>报道的150 mg/m<sup>2</sup>白蛋白结合型紫杉醇ORR为16%,中位PFS为3.5个月。在联合化疗药物的临床研究中,Roy等<sup>[7]</sup>进行的白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗晚期乳腺癌的ORR为50%,中位PFS为7.9个月;Schwartzberg等<sup>[8]</sup>进行的白蛋白结合型紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期乳腺癌的II期临床研究结果显示ORR为61%,中位PFS为10.6个月。紫杉类药物联合分子靶向药物(如曲妥珠单抗和

贝伐珠单抗)治疗晚期乳腺癌患者,与紫杉类药物单药治疗相比具有更好的抗肿瘤效果,且不良反应较轻。由Mirtsching等<sup>[9]</sup>对21例初治的HER-2阳性晚期乳腺癌患者在白蛋白结合型紫杉醇治疗的基础上加用曲妥珠单抗,ORR为52%,中位PFS为18.7个月。在白蛋白结合型紫杉醇联合贝伐珠单抗的临床研究中,其ORR达75.9%,中位PFS为10.4个月<sup>[10]</sup>。

在本回顾性分析中,34例患者中PR 12例(35.3%),SD 21例(61.8%),PD 1例(2.9%),ORR为35.3%,CBR高达97.1%,中位PFS为6.1个月。一线治疗ORR为66.7%,二线及二线以上治疗ORR为24.0%,差异具有统计学意义,提示既往治疗对治疗效果存在一定的影响。对于既往使用紫杉类药物且发生耐药的患者继续使用白蛋白结合型紫杉醇治疗仍显示出一定的疗效,但较紫杉类药物未耐药者ORR低。联合治疗组的ORR明显低于单药治疗组,结果与文献报道的存在一定的差异,这可能与本分析中采用联合化疗的患者既往采用多方案多疗程治疗(≥3种方案者联合治疗组占94.7%,单药组占26.7%),转移部位较多(≥3个转移部位联合治疗组占73.7%,单药组占33.3%)及样本量较小有关。

白蛋白结合型紫杉醇的最大耐受剂量(MTD)为300 mg/m<sup>2</sup>,该剂量较普通溶剂型紫杉醇的175 mg/m<sup>2</sup>高出约70%,其剂量限制性毒性主要为骨髓抑制及感觉神经病变<sup>[11-12]</sup>。本回顾性分析中,白蛋白结合型紫杉醇每周剂量范围为170~280 mg/m<sup>2</sup>。III~IV度血液学毒性包括:白细胞减少发生率占61.8%;中性粒细胞减少发生率占38.2%;血小板减少发生率占5.9%;贫血发生率占14.7%,无IV度贫血。经临床积极对症处理,骨髓抑制均可耐受,并具有可逆性,无骨髓抑制引发的感染和出血。骨髓抑制的发生率与Guan等<sup>[13]</sup>报道的中国转移性乳腺癌患者使用白蛋白结合型紫杉醇260 mg/m<sup>2</sup>单药治疗的III期临床试验结果相似,但严重骨髓抑制发生率较高,考虑可能与联合化疗、骨转移及复治患者所占比例较高,骨髓造血功能较差有关。III~IV度非血液学毒性主要为脱发和感觉神经毒性,分别占8.8%和5.9%。感觉神经毒性主要表现为呈手套型或长袜型分布的麻木、感觉异常、刺痛等,常见于四肢,主要集中于手指及脚趾。症状的严重性随剂量递增而增加,是白蛋白结合型紫杉醇受剂量限制的主要因素之一。本组患者中神经病变占47.1%,多表现为手脚麻木,以指端为主,且多为轻度,化疗间歇期或化疗结束后多可自行缓解。其他常见的毒副作用包括轻度的恶心、呕吐,腹泻,肌肉关节酸痛等。

综上所述,对局部复发或转移性晚期乳腺癌患者,

采用白蛋白结合型紫杉醇单药或联合用药方案具有较好的疗效,且对于既往接受过多重化疗的晚期乳腺癌患者仍具有一定的疗效且毒副作用仍可耐受,故可以考虑作为晚期乳腺癌的一线解救治疗或二线及以上解救治疗方案。但由于本研究分析样本量较少,故白蛋白结合型紫杉醇在晚期乳腺癌治疗中的疗效和毒副作用仍有待通过进一步随机对照的前瞻性研究来进行观察分析。

#### 参 考 文 献

- [1] Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7: 1041-1053.
- [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. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 1317-1324.
- [3] Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, et al. Increased levels of SPARC(osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 72: 267-272.
- [4] Micha JP, Goldstein BH, Birk CL, et al. Abraxane in the treatment of ovarian cancer: The absence of hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol*, 2006, 100: 437-438.
- [5] 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 Clin Oncol*, 2005, 23: 7794-7803.
- [6] 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. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7: 850-856.
- [7] Roy V, LaPlant BR, Gross GG, et al. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer(N0531). *Ann Oncol*, 2009, 20: 449-453.
- [8] Schwartzberg LS, Arena FP, Epperson AL, et al. Phase II multicenter trial of albumin-bound paclitaxel and capecitabine in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2012, 12: 87-93.
- [9] Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, et al. A Phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11: 121-128.
- [10] Lobo C, Lopes G, Baez O, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123: 427-435.
- [11] 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. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 1038-1044.
- [12] Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 1858-1867.
- [13] Guan Z, Feng F, Li QL, et al. Randomized study comparing nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel in Chinese patients( pts) with metastatic breast cancer(MBC). Paper presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting June 20, 2007; Chicago, IL, USA.

(收稿日期:2012-11-15)

(本文编辑: 马超)

刘培延, 孙蔚莉, 刘德林, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(3): 1077-1080.

中 華 醫 學 會