

乳腺癌高侵袭、高转移的内在因素。

因此,我们认为 MMP-3 在较早阶段乳腺导管癌的发生发展中发挥重要作用,和乳腺导管癌的浸润转移密切相关,将有可能作为临床上的一个新指标来预测高危人群并作出早期诊断。在乳腺导管癌中联合检测 C-erbB-2 和 MMP-3 的表达对了解肿瘤的浸润转移潜能,判断预后可能有重要意义。

【参考文献】

- [1] Chambers AF, Matrisian LM. Changing view of the role of matrix metalloproteinases in metastasis[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(7):1260-1270.
- [2] 于秀文,程慧,王静芳. 大肠癌组织中 MMP-3 的表达及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(1):45-47.
- [3] Frina AR, Taconelli A, Cappabianca L, et al. Inhibition of human MDA-MB-231 breast cancer cell invasion by matrix metalloproteinase 3 involves degradation of plasminogen[J]. Eur J Biochem, 2002, 269(18):4476-4483.
- [4] Mcsherry EA, Donatello S, Hopkin AM, et al. Molecular basis of invasion in breast cancer[J]. Cell Mol Lif Sci, 2007, 164(24):3201-3218.
- [5] Sternlicht MD, Bissell MJ, Werb Z. The matrix metalloproteinase stromelysin-1 act as a natural mammary tumor[J]. Oncogene, 2000, 19(8):1102-1113.
- [6] Balduyck M, Zerimech F, Gouyer V, et al. Specific expression of matrix metalloproteinases 1, 3, 9 and 13 associate with invasion of breast cancer in vitro[J]. Clin Exp Metastasis, 2000, 18(2):171-178.
- [7] 向志刚,杨竹林. 细胞外基质蛋白酶诱导因子与恶性肿瘤[J]. 国外医学 临床生物化学与检验学分册, 2001, 9(10):1210-1213.
- [8] Brummer O, Athar S, Riethdorf L, et al. Matrix metalloproteinase 1, 2, 3 and their tissue inhibitors 1, 2 in benign and malignant breast lesions: an in situ hybridization study[J]. Virchows Arch, 1999, 435(3):566-573.
- [9] Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor mark ready for prime time? A case study of C-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer[J]. Clin Oncol, 2001, 19:2334-2386.

(编校:田媛)

赫赛汀联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌疗效观察

杜珂, 龚志敏

Clinical efficacy of Herceptin combined with Vinorelbine in treatment of recurrent metastatic breast cancer

DU Ke, GONG Zhi-min

Department of Oncology, Xiangfan Central Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Xiangfan, 441021, China.

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and toxicity of Herceptin combined with vinorelbine in treatment of advanced breast cancer. **Methods:** Fifty cases of advanced breast cancer were divided into 2 groups: 26 cases were treated with Herceptin and vinorelbine; Herceptin was used by the way of intravenous drip at the first time with a dose of 4mg/kg, then, continuous to use the dose of 2mg/kg, one week one time; Vinorelbine was used by the way of intravenous drip at the first day and at the 8th day with a dose of 25mg/m², 3 weeks for a cycle; 24 cases were treated with NP method: NVB was used the first day and the 8th day with a dose of 40mg/day, DDP was used at the first day and the 3th day with a dose of 25mg/m², 3 weeks for a cycle. **Results:** The efficiency of Herceptin and vinorelbine method was 65.4%, and the NP method was 54.2%. The efficacy was significantly different between the 2 groups. **Conclusion:** Herceptin combined with vinorelbine in treatment of advanced breast cancer is effective and safe, and there was significant difference between the two groups, it can be applied for the first line chemotherapy.

【Key words】 Herceptin; vinorelbine; cisplatin; breast cancer; combination therapy

Modern Oncology 2011, 19(02):0276-0278

【摘要】 目的: 评价赫赛汀和长春瑞滨联合化疗在治疗晚期乳腺癌中的疗效和不良反应。**方法:** 将 50 例晚

【收稿日期】 2010-06-08

【修回日期】 2010-09-30

【作者单位】 华中科技大学同济医学院附属襄樊医院肿瘤科, 湖北 襄樊 441021

【作者简介】 杜珂(1979-), 女, 湖北襄阳人, 本科, 住院医师, 主要从事肿瘤内科研究。

期乳腺癌患者分为两组。26 例患者采用赫赛汀联合长春瑞滨方案治疗:赫赛汀静脉滴注,首次 4mg/kg,其后每周 1 次,2mg/kg,连续使用;长春瑞滨 25mg/m² 静脉滴注,d_{1,8};每 3 周为 1 周期。24 例患者采用长春瑞滨和顺铂方案(NP 方案)治疗:长春瑞滨 40mg/天,d_{1,8};顺铂 25mg/m²,d_{1,3},每 3 周为 1 周期。结果:赫赛汀联合长春瑞滨方案有效率为 65.4%,NP 方案有效率为 54.2%,($P < 0.05$)。结论:赫赛汀联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌是有效且安全的治疗方案,不良反应可耐受,可作为晚期乳腺癌一线方案应用。

【关键词】赫赛汀;长春瑞滨;顺铂;乳腺癌;联合治疗

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.02.23

【文章编号】1672-4992-(2011)02-0276-03

乳腺癌是危害妇女健康的常见恶性肿瘤之一,发病率位居全球女性肿瘤的首位。改良根治性手术于 20 世纪 80 年代作为早期乳腺癌的首选术式逐渐发展完善,现已成为治疗的首选方案。但随着术后复发性晚期乳腺癌的比例增加,化学联合治疗的方案被提上日程,从 20 世纪 70 年代的 CMF 方案(环磷酰胺 CTX + 甲氨喋呤 MTX + 5-氟脲嘧啶 5-FU),到 80 年代蒽环类为主的方案,再到 90 年代的紫杉类方案,直至最近的化疗联合靶向治疗,大量的临床试验已经证实,联合化疗能够提高复发晚期乳腺癌患者的长期生存率^[1]。本研究旨在观察应用赫赛汀联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌的疗效及相关不良反应,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

50 例 IV 期女性乳腺癌患者,年龄 30-70 岁,中位年龄 45 岁。患者均经病理学或影像学或物理检查证实为晚期乳腺癌,复发或转移前均行手术治疗,化疗前血常规、肝、肾功能、心电图检查均正常。Karnofsky 评分 70-90 分,全部患者 Karnofsky 评分 > 60 分,预期生存 > 3 个月,治疗前血常规和心、肝、肾功能正常,有可测量病灶,且近 1 个月内未接受抗肿瘤治疗。50 例患者分为赫赛汀联合长春瑞滨方案组 26 例,免疫组化检测 Her-2/neu 高表达(> + + +),绝经前 15 例,绝经后 11 例,单个部位转移 16 例,多个部位转移 10 例;NP 方案组 24 例,免疫组化检测 Her-2/neu 低表达或无表达(< + +),绝经前 14 例,绝经后 10 例,单个部位转移 16 例,多个部位转移 8 例。两组年龄、月经状况、初治情况、转移病灶数目、Karnofsky 评分等具有可比性。

1.2 治疗方法

赫赛汀联合长春瑞滨方案:所有患者在每个治疗周期第 1 天,第 8 天给予长春瑞滨(NVB,商品名:盖诺,江苏豪森制药有限公司生产,批准文号:国药准字 H19990278)25 mg · (m²)⁻¹,溶于 0.9% 氯化钠注射液 100ml 中,30min 内快速静脉滴注,滴注前用地塞米松 5mg 冲入,滴注完后再用地塞米松 5mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100ml 中快速静脉滴注。赫赛汀:静脉滴注,首次 4mg/kg,其后每周 1 次,2mg/kg,连续使用。上述方案均每 3 周为 1 周期,每例进行 2-6 个周期的化疗。化疗前后均常规应用昂丹司琼 8mg 止吐治疗。

NP 方案:长春瑞滨 40mg 加入生理盐水 100ml,分别于第 1 天,第 3 天快速静脉滴入,同时在使用长春瑞滨后应用地塞米松 5mg 加入生理盐水 100ml 冲洗血管,预防长春瑞滨对静脉的刺激。顺铂(齐鲁制药有限公司)25mg/m² 分别于第 1 天,第 3 天静脉滴入。上述方案亦每 3 周为 1 周期,每例进行 2-6 个周期的化疗。

1.3 疗效评价标准

疗效评价按 WHO 标准(1981)^[2] 分为完全缓解(CR):

可见病变完全消失,超过 1 个月;部分缓解(PR):肿块缩小 50% 以上,时间不少于 4 周;稳定(SD):肿块缩小不及 50% 或增大未超过 25%;进展(PD):新病灶出现或原有病变估计增大 ≥ 25%;有效率(RR)为 CR + PR 例数占有所有病例的百分数。CR + PR 为有效。

1.4 不良反应评价标准

不良反应按照 WHO 抗癌药急性及亚急性毒性表现及分级标准^[2] 分为 0-IV。如标准中未列出的不良反应则分为 0(无);I(轻度),不影响正常生活;II(中度):虽对正常生活有影响,但能耐受;III(重度):反应严重不能耐受,须治疗;IV(严重),危及生命。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

两组患者均化疗 ≥ 2 周期,且在 2 周期化疗结束后 4 周评价疗效,具体疗效见(表 1)。两组有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 赫赛汀联合长春瑞滨与 NP 方案治疗晚期乳腺癌疗效比较

Tab.1 The effect of treatment of advanced breast cancer between Herceptin combined with Vinorelbine and NP method

Treatment	Case	Curative effect				Effective power(%)
		CR	PR	SD	PD	
Herceptin + Vinorelbine	26	5	12	6	3	65.4
NP method	24	3	10	7	4	54.2

2.2 不良反应

化疗第四个周期后观察患者不良反应。赫赛汀联合长春瑞滨治疗的不良反应均为可逆性的,主要毒性反应为骨髓抑制、恶心、呕吐及肝功能损害,其中骨髓抑制以血小板减少为主,发生率为 61.5%(16/26),其中 III-IV 度的发生率为 15.4%(4/26)。白细胞减少均为 II 度以下,发生率分别为 57.7%(15/26)。恶心呕吐的发生率为 53.8%(14/26),其中 III-IV 度的发生率为 19.2%(5/26)。肝功能损害发生率为 42.3%(11/26),均为 II 度以下。静脉炎、脱发、周围神经炎等发生率极低且均为 I-II 度。以上不良反应均在对症处理后好转或消失,不影响继续用药。

NP 方案组出现白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、肝功能损伤的总发生率分别为 58.3%、62.5%、54.2%、41.7%,以上两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 随访结果

赫赛汀联合长春瑞滨治疗组患者出院3月后随访,全组未见治疗后相关性死亡,定期复查心肌损伤标志物(心肌酶CK-MB, cTnI等)、肝功能系列(AST、ALT等)、肾功能系列(血清肌酐、血清尿素氮等)及心电图均示正常。未诉其他不良反应。

NP方案治疗组患者出院3月后随访,亦未见治疗后相关性死亡,定期复查心肌损伤标志物示无心脏明显损害,肝功能系列、肾功能系列及心电图均示基本正常,但个别患者仍诉有轻微恶心呕吐症状存在,建议服用保护胃黏膜及相关止吐药物。

3 讨论

乳腺癌的治疗随着近年来各种新的肿瘤化疗药物在临床上的联合应用,5年生存率在不断得到提高,但仍有一部分患者会在5年内出现复发转移^[3]。一旦出现复发转移,且病变发展迅速、内脏转移(如肝和肺广泛转移)、皮肤受侵伴淋巴结转移、脑转移、初治后无病生存期<2年,既往内分泌治疗无效者应首选化疗^[4]。而联合化疗是近年来乳腺癌治疗研究中的热点之一,与传统单一使用化疗药物相比,联合靶向治疗药物因具有非细胞毒性、不良反应相对较小、无需最大耐受剂量即可获得较佳的临床疗效等特点,而备受人们关注,对提高转移肿瘤控制率发挥着重要作用,对患者的长期生存也有正面的影响。因此,选择最佳的化疗方案,使患者得到合理的治疗,减少药物不良反应,提高患者的生活质量。

赫赛汀(曲妥珠单抗, Herceptin)是针对HER2的人源化单克隆抗体,主要作用机制包括下调HER2基因,拮抗HER2家族的促生长作用、介导抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)、抗血管生成及增强化疗所致的细胞毒作用等^[5]。对于HER2阳性的转移性乳腺癌,目前已有研究证实赫赛汀不但在单独用药时对HER2阳性乳腺癌具有良好的治疗效果,还可与多种化疗药物和基因疗法联合作用治疗HER2阳性乳腺癌^[6-9],均具有协同抑制效应而几乎不增加毒性,能有效地延长HER2阳性患者的生存期。长春瑞滨是长春花碱类的第3代衍生物,因其对微管蛋白的高亲和力,能阻止微管蛋白聚合形成微管及诱发微管解聚,使细胞分裂终止于有丝分裂中期,故能阻止肿瘤细胞复制、增殖^[10]。研究显示,长春瑞滨是单药治疗晚期乳腺癌客观疗效较高的药物之一,对既往未治疗的有效率为40%~44%,对既往治疗的有效率为17%~36%。研究表明,赫赛汀几乎可与现有的乳腺癌化疗药物(多西他赛、长春瑞滨等)和内分泌药物(阿那曲唑、来曲唑等)都能联合应用。亦有体外的研究显示,曲妥珠单抗和长春瑞滨具有协同作用。国外的一些研究也显示这两种药物联合具有一定疗效^[11-12]。本研究联合使用赫赛汀与长春瑞滨来治疗复发转移性乳腺癌总有效率65.4%,与传统NP方案治疗方案(有效率为54.2%)相比较,两组有效率差异有统计学意义($P<0.05$)。

赫赛汀联合长春瑞滨治疗方案的主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应及肝功能损害,其中骨髓抑制以白细胞减少和血小板减少为主,发生率分别为57.7%和61.5%,对血红蛋白的影响稍小(发生率为50%)。由于在化疗结束后常

规使用粒细胞集落刺激因子,所有患者均未发生因粒细胞减少而导致死亡事件的发生。另一个显著的不良反应为胃肠道反应和肝功能损害,表现为恶心、呕吐、食欲降低,发生率分别为53.8%和42.3%,但III~IV度发生率低,这与充分联合应用胃黏膜保护药、止吐药及保肝药有关。两组方案治疗病例中,不良反应相比较差异无统计学意义($P<0.05$),由此联合化疗方案实行过程中如何降低化疗药物的不良反应值得我们进一步研究。

综上所述,赫赛汀与长春瑞滨联合治疗复发晚期乳腺癌是有效且安全的治疗方案,毒性反应可耐受且易于控制,不良反应可以耐受,值得进一步扩大病例数进行观察。

【参考文献】

- [1] 徐兵河. 乳腺癌临床研究的进展与未来[J]. 癌症, 2007, 29(12): 881-883.
- [2] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 106-107.
- [3] 吴红革, 程晶, 戴晓, 等. 长春瑞滨联合顺铂治疗复发转移性乳腺癌45例[J]. 癌症, 2009, 28(5): 611-612.
- [4] Yuan Z, Qu X, Zhang ZT, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with stages II and III breast cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(24): 2993-2997.
- [5] Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941[J]. Cancer Cell, 2009, 15(5): 429-440.
- [6] Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety And pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule[J]. J Clin Oncol, 2005, 3(10): 2162-2171.
- [7] Marty, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment; the M77001 study group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4265-4274.
- [8] Untch M, Kahlert S, Petruzelka L, et al. A multinational phase II study of Navelbine(N) and Herceptin(H) as first-line therapy for patients with HER2-positive metastatic breast cancer(HER2+MBC)[J]. EJC Supplements, 2004, 2(3): 127.
- [9] McKenzie T, Liu Y, Fanale M, et al. Combination therapy of Adm-17 and trastuzumab increases cell death in HER-2/neu-overexpressing breast cancer cells[J]. surgery, 2004, 36(2): 437-442.
- [10] Hayakawa A, Kawamoto Y, Nakajima H, et al. Bid truncation mediated by caspase-3 and -9 in vinorelbine-induced apoptosis[J]. Apoptosis, 2008, 13(4): 523-530.
- [11] Chan A. A review of the use of trastuzumab (Herceptin) plus vinorelbine in metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(7): 1152-1158.
- [12] Chart A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer patients; an international phase II trial[J]. Br J Cancer, 2006, 95(7): 788-793.

(编校: 田媛)