

白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期恶性肿瘤的疗效与安全性研究

凌扬 徐建忠 杨全良 盛桂凤 周彤

摘要 目的:观察白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期恶性肿瘤的疗效和安全性。方法:25例晚期恶性肿瘤患者接受含白蛋白结合型紫杉醇方案(白蛋白结合型紫杉醇 130 mg/m²,第1天、第8天)每21 d为1周期,至少2个周期后评价疗效。结果:25例患者中总有效率56%(14/25),临床受益率76%(19/25),中位TTP5.6(2.1~11.6)个月。不良反应主要为中性粒细胞减少(12%),外周神经损害(8%)和肌肉酸痛乏力(12%)。结论:白蛋白结合型紫杉醇方案治疗晚期恶性肿瘤疗效确切,安全性良好。

关键词 白蛋白结合型紫杉醇 晚期实体瘤 疗效 安全性

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.02.013

Efficacy and Safety of Nab-paclitaxel in Advanced Solid Tumor Patients

Yang LING, Jianzhong XU, Quanliang YANG, Guifeng SHENG, Tong ZHOU

Correspondence to: Yang LING, E-mail: medilyn2001@yahoo.com.cn

Department of Medical Oncology, The Affiliated Changzhou Tumor Hospital of Suzhou University, Changzhou 213000, China

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and the safety of nab-paclitaxel in advanced solid tumor patients. **Methods:** Twenty-five patients with solid tumor received nab-paclitaxel-based (nab-paclitaxel 130 mg/m²d1, 8) regimens every 3 wk. All of the patients were evaluated for efficacy and safety at least after 2 cycles. **Results:** Of the 25 patients, 14 had partial response whereas 5 had stable disease. The response and clinical benefit rates were 59% and 76%, respectively. The median time to progression was 5.6 months. The predominant toxicities were neutropaenia (12%), neuropathy (8%), and muscle pain (12%). **Conclusion:** The nab-paclitaxel-based regimen was effective and tolerable in advanced solid tumor.

Keywords Nab-paclitaxel; Advanced solid tumor; Efficacy; Safety

近些年来,一种新型紫杉醇-白蛋白结合型紫杉醇(albumin-bound paclitaxel; nab-paclitaxel)。目前已通过国家食品药品监督管理局(SFDA)审批在中国上市,批准其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。在本科收治25例晚期恶性肿瘤患者,接受白蛋白结合型紫杉醇方案治疗,其疗效和安全性分析如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2009年10月至2010年11月间25例晚期恶性肿瘤患者在本科接受含白蛋白结合型紫杉醇方案的治疗,见表1。

1.2 方法

1.2.1 入组标准 1)年龄18~80岁;2)东部肿瘤协作组(ECOG)身体状况评分(PS)0~2分;3)经病理学和/或细胞学证实为Ⅲ/Ⅳ期的晚期恶性肿瘤患者;4)至少有1个可测量的病灶(普通CT或MRI扫描≥20 mm,螺旋CT扫描直径≥10 mm者);5)无主要器官的功能障碍,血常规、肝、肾功能及心脏功能基本正常。白细胞计数≥4.0×10⁹/L、中性粒细胞计数≥1.5×

10⁹/L、血小板计数≥100×10⁹/L、血红蛋白≥95 g/L、血清胆红素≤1.5倍正常值的上限、谷丙转氨酶和谷草转氨酶≤2倍正常值的上限、血肌酐≤1.5 mg/dL;6)预计生存期超过3个月;7)签署化疗同意书。

1.2.2 治疗方案 根据肿瘤内科治疗原则选用注射用白蛋白结合型紫杉醇(ABRAXANE,美国阿博利斯公司生产,30 mg/瓶)。单用或联合130 mg/m²,第1d、第8d,每21d为1个周期,至少2个周期后评价疗效。

1.2.3 疗效及不良反应的判断标准 所有患者必需进行至少2个周期以上治疗方可评价疗效,评定标准按RECIST实体瘤客观疗效标准。评价为CR、PR、SD的患者还需经过4周后的疗效确认。疗效确认后每2个月随访一次,并做相应的检查。疗效确认期间可继续用药,直至观察到肿瘤进展(TTP)。不良反应评定按NCI毒性分级标准分为0~Ⅳ度。有效率(RR, CR+PR)和临床受益率(CBR, CR+PR+SD)作为评价近期疗效的主要指标。肿瘤进展时间(TTP,治疗开始至观察到肿瘤进展时间)作为评价生存受益的主要指标。

表1 病例特征

Table 1 Characteristics of patients

临床特征		例数(25)
肿瘤类型	乳腺癌	8
	非小细胞肺癌	7
	胃癌	6
	食管癌	1
	宫颈癌	2
	卵巢癌	1
既往治疗	初治	5
	复治	20
治疗方案	单药	4
	联合	21

2 结果

2.1 近期疗效

自2009年10月至2010年11月,25例患者共接受97个周期化疗,平均3.9个周期。其中乳腺癌8例(4例PR,2例SD),非小细胞肺癌7例(4例PR,1例SD),胃癌6例(3例PR,1例SD),食管癌1例(1例PR),宫颈癌2例(1例CR,1例PR)。初治患者4例中1例CR,3例PR。复治患者21例中10例PR,5例SD。复治患者中16例既往接受含紫杉醇方案治疗,7例PR,3例SD。总有效率56%(14/25),临床受益率76%(19/25),中位TTP5.6(2.1~11.6)个月。

2.2 不良反应

主要为中性粒细胞减少,肌肉关节酸痛,周围神经毒性,见表2。

表2 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期恶性肿瘤的不良反应

Table 1 Side effects of Nab-paclitaxel in advanced malignant tumor patients

临床症状	总不良反应		3/4度	
	n	百分率/%	n	百分率/%
中性粒细胞减少	13	52	3	12
恶心/呕吐	5	20	0	0
腹泻	1	4	0	0
便秘	10	40	0	0
黏膜炎	1	4	0	0
谷丙转氨酶异常	2	8	0	0
发热	3	12	0	0
疲乏	7	28	1	4
周围神经毒性	17	68	2	8
肌肉关节酸痛	14	56	3	12
心律失常	2	8	0	0
脱发	19	76	0	0

3 讨论

紫杉醇是恶性肿瘤化疗中重要的常用化疗药物,其溶剂为聚氧乙烯蓖麻油/乙醇,这种传统的溶剂型紫杉醇在安全性方面,存在过敏反应、需要预处理、骨髓抑制、轴索脱髓鞘神经病变延长等弊端;白蛋白结合型紫杉醇是由一个个的白蛋白结合紫杉醇纳米微粒构成,这些微粒只有人体红细胞的1/100大小,外层被白蛋白包裹,内核为不溶于水的细胞毒药物。肿瘤细胞在人体内生长需要汲取足够的营养,因此肿瘤细胞会分泌一种SPARC蛋白汲取细胞间质中的蛋白质。白蛋白结合紫杉醇纳米微粒通过SPARC蛋白吸附在肿瘤细胞上,并最终进入肿瘤细胞,释放出细胞毒药物,杀死肿瘤细胞,达到靶向治疗的目的^[1]。

在全球进行的随机对照Ⅲ期临床试验和中国随机对照Ⅱ期临床试验均表明,接受白蛋白结合型紫杉醇治疗的转移性乳腺癌患者的总有效率比接受溶剂型紫杉醇治疗的患者高出近一倍^[2]。Ⅲ期随机对照临床研究CA031表明,白蛋白结合型紫杉醇+卡铂一线治疗晚期NSCLC的ORR为33%,显著高于溶剂型紫杉醇+卡铂方案的25%($P=0.005$),其中鳞癌患者获益更为显著,ORR达48%。同时研究表明白蛋白结合型紫杉醇耐受性良好。另有多项临床研究显示在卵巢癌、前列腺癌、头颈部鳞癌黑色素瘤、胰腺癌、治疗中的疗效^[3-7]。本组研究中,将白蛋白结合型紫杉醇应用于晚期肺癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌及食管癌等治疗,CR 1例,PR 13例,SD 5例,有效率56%,疾病控制率76%,尤其是16例既往接受含紫杉醇方案治疗的患者依然获得7例PR,3例SD,显示白蛋白结合型紫杉醇可能通过增加肿瘤细胞内有效浓度逆转耐药。

参考文献

- John TA, Vogel SM, Tirupathi C, et al. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284(1): L187-L196.
- 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.
- Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1426-1431.
- Shepard DR, Dreicer R, Garcia J, et al. Phase II trial of neoadjuvant nabpaclitaxel in high risk patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy[J]. *J Urol*, 2009, 181(4): 1672-1677.

- 5 Damascelli B, Patelli G, Ticha V, et al. Feasibility and efficacy of percutaneous transcatheter intraarterial chemotherapy with paclitaxel in albumin nanoparticles for advanced squamous-cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and hypopharynx[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(11): 1395-1403.
- 6 Markovic SN, Suman VJ, Kottschade LA, et al. A phase II trial of carboplatin (C) and nab-paclitaxel (ABI-007-nab-P) in patients with unresectable stage IV melanoma: Final data from N057E[J]. *J*

Clin Oncol, 2009, 27(15S): abstr 9055.

- 7 Von Hoff DD, Ramanathan R, Borad M, et al. SPARC correlation with response to gemcitabine (G) plus nab-paclitaxel (nab-P) in patients with advanced metastatic pancreatic cancer: A phase I/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15S): abstr 4525.

(2011-12-10 收稿)

(2012-01-16 修回)

(贾树明校对)

(上接第106页)

降低肿瘤的复发率^[1-3],即刻灌注一般在术后24h内完成,国内外均有作者报道TURBt术后立即行膀胱内灌注化疗,可能更有利于早期杀灭癌细胞,减少复发的机会^[4-6]。我们体会术后立即行膀胱内灌注化疗时,药液在膀胱内保留的时间不易过长,以免膀胱充盈造成出血,开放尿管后还应仔细观察尿液引流情况以判断有无活动性出血。

膀胱内灌注化疗药物的抗肿瘤作用及临床疗效与其剂量相关。Mitsumori等^[7]开展的前瞻性随机对照研究显示,表柔比星大剂量和早期膀胱内灌注的膀胱癌患者,6个月和1年的肿瘤复发率明显低于低剂量和延迟灌注的患者。体外研究显示^[8],羟基喜树碱对膀胱癌细胞的抑制作用呈浓度依赖性。张锦华等^[6]报道TURBt术后羟基喜树碱30mg单次即刻灌注,其疗效与羟基喜树碱20mg多次常规灌注预防膀胱癌复发的疗效相同。本组使用大剂量羟基喜树碱(40 mg/次)膀胱内灌注,药物的浓度越高,更有利于杀灭癌细胞,以降低肿瘤种植和复发的机会。文献报道中危和高危患者TURBt术后行膀胱灌注化疗,其5年复发率分别为20%~45%及39%~83%^[1,9-10]。本组中危和高危患者的5年复发率分别为32.9%及51.3%,研究显示了大剂量羟基喜树碱即刻灌注联合维持灌注,对预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发疗效较为满意。本研究还显示肿瘤为高分级、高分期、多发、直径较大均为治疗的不良预后因子,其中肿瘤分级为G₃的患者复发风险明显增加,与文献报道一致^[9-10]。

羟基喜树碱分子量较高、稳定性好,基本不被膀胱黏膜吸收,膀胱灌注的不良反应以膀胱刺激症状为主。邬喻等^[2]报道的Meta分析显示,与其他化疗药物相比较,羟基喜树碱所致的膀胱刺激症/化学性膀胱炎发生的比例较低(OR = 0.08, 95% CI = 0.03 ~ 0.19, P < 0.000 01)。本组使用大剂量羟基喜树碱膀胱内灌注,多数患者都能良好耐受治疗,灌注后无明显的不良反应或出现轻

度的尿频、尿急、尿痛或血尿,症状多自行缓解或经对症处理后消失。

本研究随访的结果表明,对于中危和高危非肌层浸润性膀胱癌患者,TURBt术后大剂量羟基喜树碱即刻灌注联合维持灌注控制肿瘤复发的效果较为满意,其中高危的患者治疗后应加强随诊。

参考文献

- Sexton WJ, Wiegand LR, Correa JJ, et al. Bladder cancer: a review of non-muscle invasive disease[J]. *Cancer Control*, 2010, 17(4): 256-268.
- 邬喻,曾甫清,夏伟.羟基喜树碱预防膀胱肿瘤术后复发的系统评价[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 22(5): 345-347.
- 那彦群,孙光,主编.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社, 2009: 23-38.
- Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up[J]. *J Urol*, 1996, 155(4): 1233-1238.
- 徐欢,曹明,陈海戈,等.肌层非浸润性膀胱癌术后即刻单次灌注吡柔比星与多次灌注疗效的比较[J]. *肿瘤*, 2008, 28(10): 889-891.
- 张锦华,周飞,杨菲.经尿道膀胱肿瘤电切术中羟基喜树碱大单次剂量灌注与术后多次常规剂量灌注化疗预防膀胱癌复发的比较[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2010, 25(8): 589-590.
- Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, et al. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection[J]. *BJU Int*, 2004, 94(3): 317-321.
- 范海涛,李志,朱德淳,等.10-羟基喜树碱对人膀胱癌细胞增殖、侵袭的抑制作用及诱导凋亡的研究[J]. *生命科学研究*, 2005, 9(1): 90-94.
- Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence[J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Pt 1): 680-684.
- Ather MH, Zaidi M. Predicting recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer using European organization of research and treatment of cancer risk tables[J]. *Urol J*, 2009, 6(3): 189-193.

(2011-07-06 收稿)

(2011-12-01 修回)

(郑莉校对)