

重新审视蒽环类药物在乳腺癌辅助化疗中的地位

【作者】 李 青

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 蒽环类药物以其卓越的疗效成为乳腺癌术后辅助化疗的里程碑。多项随机临床试验结果表明:含蒽环类药物方案的辅助化疗可提高生存率,降低复发率和死亡率。近年研究还显示,蒽环类药物尤其使 HER-2 和 Top-II 共同扩增的患者获益更大。蒽环类药物疗效确切,相关毒性可预测和预防,性价比更佳。蒽环类药物仍然是乳腺癌术后辅助化疗的基石,在辅助治疗中仍占有重要的地位。

【关键词】 乳腺癌;辅助化疗;蒽环类药物

【中国分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0050-04

乳腺癌术后辅助化疗经过了 20 多年的历练,约 100 多组前瞻性随机临床试验结果表明:术后辅助化疗可提高生存率、降低复发率和死亡率,目前在世界范围内已得到广泛的认同和应用。自 1957 年分离出第一个蒽环类抗癌药柔红霉素以来,蒽环类抗癌药物已经成为目前临床上广泛使用的一类最为有效的化疗药物。20 世纪 80 年代以来蒽环类药物作为乳腺癌术后辅助化疗药物,以其卓越的疗效成为乳腺癌术后辅助化疗的里程碑,虽然 90 年代紫杉类药物的问世,进一步减少了术后复发风险,提高了生存率,但重新审视蒽环类药物的作用,仍然发现其在乳腺癌术后辅助化疗中占有极其重要的地位。

1 蒽环类药物仍然是乳腺癌术后辅助化疗的基石

蒽环类药物联合化疗常用方案有 CAF 方案(环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶)、CEF 方案(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)、AC 方案(环磷酰胺+多柔比星)。早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)对 16 组试验(14 000 例)的分析结果显示:与 CMF 方案比较,使用蒽环类药物方案能使复发率和死亡率分别进一步降低 11% 和 16%,5 年和 10 年死亡率分别降低 3.5% 和 4.6%^[1]。Fish 等报道了 NSABP-15 研究,辅助化疗 10 年随访结果,绝经前后无复发生存(RFS)率分别为 63% 和 52%,远高于对照组的 28% 和 42%,总生存(OS)率分别为 66% 和 57%,

也高于对照组 33% 和 42%,显示蒽环类药物方案优于 CMF 方案,蒽环类药物联合化疗方案 4 周期与 CMF 方案 6 周期的疗效相当^[2]。这确立了蒽环类药物联合化疗在辅助化疗中的地位。

蒽环类药物的疗效与其剂量相关,推荐多柔比星 $30 \sim 60 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,表柔比星 $80 \sim 100 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$,每 3 周重复。GALGB8541 比较了 CAF 方案低、中、高 3 个剂量组,即多柔比星 $30 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 4$, $40 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 6$, $60 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \times 4$,随访 9 年, RFS 率分别为 56%、61% 和 66%, OS 率分别为 72%、77% 和 79%,表明中、高剂量组优于低剂量组,并具有统计学差异^[3]。GALGB9344 比较 AC 方案中多柔比星 $60 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $75 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $90 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 不同剂量,5 年 RFS 率分别为 69%、66% 和 67%,未显示统计学差异^[4]。法国辅助化疗研究组比较 CEF 方案中表柔比星 $50 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 和 $100 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 不同剂量,其结果显示 $100 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 组的 RFS 率和 OS 率均高于 $50 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 组^[5]。

紫杉类药物的问世,进一步降低了术后复发风险,提高了生存率,但所有相关的 III 期国际多中心研究方案中,均以蒽环类药物为基础。CALGB 9344 研究,收集 3000 多例腋淋巴结阳性的早期病例,术后先以 AC 方案化疗 4 个周期,然后随机分为两组,一组加 4 个周期紫杉醇,另一组则观察,受体阳性者服他莫昔芬 5 年,随访 33 个月时,常规化疗后加用紫杉醇组 RFS 率提高了 5%、OS 率提高

了 3%, 多因素分析复发率降低了 22%、死亡率降低 26%, 但在亚组分析中以受体阴性患者获益较明显。NSABP-28 试验对 3060 例淋巴结阳性患者随机分为 4 个周期 AC 方案或 4 个周期 AC 方案 + 紫杉醇, 中位随访 34 个月, 生存率分别为 92% 和 90%、两组 RFS 率均为 81%。表明蒽环类序贯紫杉类可提高 RFS 率和 OS 率^[6]。BCIRG001 试验比较了 TAC 方案(多西紫杉醇 + 多柔比星 + 环磷酰胺)6 个周期和 CAF 方案 6 个周期的疗效, 显示蒽环类药物联合紫杉类药物也可提高 RFS 率和 OS 率, 尤其是腋淋巴结 1~3 个转移的患者^[7]。

但也有临床试验显示: 早期乳腺癌辅助化疗序贯多西他赛未使获益增加, Ellis 等^[8]报道了一项英国多中心开放 III 期随机对照临床研究, 共入组 4162 例淋巴结阳性或高危淋巴结阴性的可手术患者, 随机分为两组: 试验组给予 CEF 方案 4 个周期, 序贯至多西他赛 4 个周期; 对照组给予 CEF 方案 8 个周期或表柔比星 4 个周期序贯至 CMF 方案 4 个周期, 中位随访 62 个月时结果显示: RFS 率分别为 75.6% 和 74.3%, 无明显统计学差异, 但试验组 3~4 级不良反应比例明显高于对照组, 其中最常见的不良事件包括中性粒细胞下降、白细胞下降和乏力。

近年研究重点仍然是如何更加合理运用蒽环类和紫杉类药物, 以取得更好的疗效和更少的不良反应, 例如 NSABP-30、BCIRG005 等临床试验。目前对于早期乳腺癌的辅助化疗, 尚没有足够证据证明可以放弃使用蒽环类药物, 这类药物仍然是术后辅助化疗的基石。

2 人表皮生长因子受体-2 和拓扑异构酶-2 基因扩增与蒽环类药物疗效相关

拓扑异构酶-2 (Topoisomerase II, Top-II) 在 DNA 复制和重组中起重要作用, 因为蒽环类药物的作用靶点为 Top-II。加拿大多伦多大学 O'Malle 等^[9]报道, 与非蒽环类药物方案相比, Top-II 基因异常(扩增或缺失)的患者对蒽环类药物化疗方案的反应性更高, 与人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 基因扩增患者相似。已有研究报道, HER-2 过表达

乳腺癌患者从含蒽环类药物方案中的获益更大, 最近的 3 项 Meta 分析结果也确认了这一结论。然而 Her-2 基因扩增或蛋白质过表达可能仅仅是与 Top-II 基因异常有关, 其编码基因位于 17 号染色体长臂, 毗邻 Her-2 基因。Her-2 和 Top-II 共扩增对蒽环类药物治疗更敏感。

Pritchard 等^[10]报道在 MA.5 临床试验中, 710 例淋巴结阳性、绝经前乳腺癌患者, 分别接受 CEF 或 CMF 方案化疗, 检测了其中 438 份肿瘤标本, 采用荧光原位杂交法检测 Top-II 异常和 HER-2 扩增, 结果显示: 在 Top-II 异常的患者从 CEF 化疗方案中获益更大, RFS 和 OS 均明显优于 CMF 方案, 而无 Top-II 异常的患者, 两组差异不大。BCIRG006 研究中, 3325 例 Her-2 基因扩增患者中有 1057 例同时有 Top-II 扩增, 占 35%。在该研究的第 2 次中期分析中即显示: HER-2 和 Top-II 共扩增更能从蒽环类药物治疗中获益。因此 HER-2 和 Top-II 共扩增被认为可以预测患者对蒽环类药物的敏感性, 当然尚需要更多的研究数据支持。

3 蒽环类药物的心脏毒性可预见和预防

蒽环类药物主要毒副反应为骨髓抑制和心脏毒性。随着重组人粒细胞生长因子 (G-CSF) 等药物出现和治疗手段的进步, 使得蒽环类药物的单次使用剂量和化疗周期数有了较大程度的提高。其急性剂量限制性毒性——骨髓抑制可得到有效的防治, 而其慢性剂量累积限制性毒性——心脏毒性成为临床医师普遍关注的问题。所幸的是通过长期、大宗的临床试验, 已证实: 如果多柔比星累积剂量 $<450 \sim 550 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、表柔比星累积剂量 $<900 \sim 10\,000 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、慢性充血性心力衰竭 (CHF) 的发生率是极低的, 发生率多柔比星 $<2\%$, 表柔比星仅为 0.3% 。^[11-12]多柔比星与表柔比星血液学毒性比为 1:1.2、非血液学毒性比为 1:1.5、心脏毒性比为 1:1.8~2.2^[13]。因此, 在乳腺癌的辅助化疗中建议尽可能选用心脏毒性低的表柔比星或吡柔比星, 并且对于既往胸部接受过放疗、既往有心血管疾病的老年患者, 恶病质及有心包受侵的患者, 上述的

累积剂量应减少。近年来,临床研究中多采用左心室射血分数(LVEF)的减少来判断抗癌药物对心脏的影响,LVEF 为目前最佳和最实用的动态监测监测指标。当 LVEF 基数正常(即 $LVEF > 50\%$)者:多柔比星达 $250 \sim 300 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 时行第 2 次测定;多柔比星达 $450 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或 $400 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 但存在相关危险因素时,行第 3 次测定;之后每次用多柔比星前均须测定;如果 $LVEF \leq 50\%$,或绝对值下降 $\geq 10\%$,则需停用多柔比星。对于 LVEF 基数异常(即 $LVEF 30\% \sim 50\%$)的患者:不论是否存在危险因素,每次用多柔比星前均需监测;如果 $LVEF \leq 30\%$,或绝对值下降 $\geq 10\%$,则停用多柔比星。有报道对 281 例具有 CHF 发生高风险的接受多柔比星治疗者采用此法临床观察,按原则用药后 CHF 的发生率为 3%,而未遵循者的发生率为 21%^[14]。

蒽环类药物造成心脏病变的确切机制还不十分清楚,可能与自由基的产生有关。在体内,此类药物在酶的作用下还原为半醌自由基,与氧反应形成活性氧自由基,并具有特殊的破坏细胞膜结构及功能的作用,这可能是造成心肌损害的主要原因。辅酶 Q_{10} 、维生素 C、维生素 E、右丙亚胺(dexrazoxane)等具有清除自由基作用,有一定的保护作用。尤其右丙亚胺是目前较为特异的预防蒽环类药物心脏毒性的药物,大量资料表明右丙亚胺是一种安全、有效的心脏保护药,能与铁螯合,去除蒽环铁螯合物中的三价铁离子,阻止自由基的形成,减少心脏毒性的发生。一般建议当患者接受多柔比星的累计剂量达 $300 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 时可用本药保护。推荐剂量比为 10:1(右丙亚胺 $500 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$;多柔比星 $50 \text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$),快速静脉点滴,在蒽环类药物前 30min 使用^[15]。如出现室上性心动过速和早期心功能不全时,可长期给予长效 β 受体阻滞药和血管紧张素转换酶抑制药,能部分纠正左心室功能,一旦发生心力衰竭,可给予吸氧、血管紧张素转换酶抑制药、利尿药和地高辛等抗心力衰竭药物治疗。

综上所述,蒽环类药物在乳腺癌的辅助化疗中仍起着重要作用,不仅疗效确切且可能预测,毒性

同样可预防和处理,并且性价比优于紫杉类药物,可见蒽环类药物在辅助治疗中的地位难以取代。

【参考文献】

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials[J]. Lancet, 1988, 352: 930-942.
- [2] Fish B, Brown AM, Dimtsov NV, et al. Two month of AC with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of CMF in positive - node breast cancer patients: Results from NSABP B - 15[J]. J Clin Oncol, 1990, 8: 1483-1496.
- [3] Gennari A, Maria PS, Paolo P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100: 14-20.
- [4] Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease - free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node - positive primary breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 976-983.
- [5] French Adjuvant Study Group. Benefit of a high dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node - positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5 - year follow - up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 602-611.
- [6] Eleftherios PM, Jone B, Barry L, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node - positive breast cancer patients: Results from NSABP - 28 [J]. J Clin Oncol, 2005, 16: 3686-3696.
- [7] Nabbolt JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC with FAC in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: Interim analysis of the BCIRG 001 study [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 20: 36a.
- [8] Ellis P, Barrett - lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT) [J] an open - Label, phase III, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373: 1681-1692.
- [9] O'Malley, Chia SD, Tu LE, et al. Topoisomerase II Alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101: 644-650.
- [10] Pritchard KI, Lo ES, France P, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 2103-2111.

炎性肠病的肠内营养

【作者】 朱芳丽 麻继臣 张晓岚

河北医科大学第二医院 (石家庄 050000)

【摘要】 营养状况在炎性肠病发病与治疗中的作用日益受到重视。营养状况与 IBD 的发病率、发病机制以及治疗方法的选择密切相关。研究表明,70%~80% 的住院 IBD 患者存在营养不良。营养疗法已成为 IBD 的基础治疗方法之一。营养疗法主要包括肠内营养和肠外营养。

【关键词】 炎性肠病; 肠内营养; 要素饮食; 多聚物饮食; 生态免疫营养

【中图分类号】 R459.3; R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0053-04

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。其发病率呈逐年上升趋势,且多为青壮年发病,并发症多,严重影响生活质量。患者营养状况与 IBD 的发病率、发病机制以及治疗方法的选择密切相关。营养不良是 IBD 患者常见和突出的并发症,严重影响其免疫功能、生活质量和长期生存率。研究表明,70%~80% 的住院 IBD 患者存在营养不良^[1]。IBD 患者营养不良的类型和严重程度取决于疾病的持续时间、活动度和病变范围。累及小肠的比单纯结肠受累者更易发生营养元素的缺乏;甚至处于非活动期的 IBD 患者往往也存在各种营养障碍。造成 IBD 患者营养不良的因素包括经口摄入食物减少、活动性炎症的存在、吸收不良、肠道丢失增多、药物-营养元素相互作用以及营养需求量增加等,其中饮食摄入减少是最主要的原因。20%~40% 的 CD 患

者存在体重减轻^[1],虽然 UC 患者营养不良的发病率稍低,但在疾病活动期时营养不良可以进展很快^[2]。因此,通过肠内或胃肠外途径补充机体所需的各种营养成分,在 IBD 患者的治疗中发挥着关键作用。

1 肠内营养治疗 IBD 的可行性

1932 年,CD 在其最初被报道为所谓“区域性肠炎”时即已指出,肌肉消耗与体重下降等营养不良症状是该病的常见临床表现之一。此后,营养问题在 IBD 的病因学与治疗中一直受到重视^[3]。在早期,人们发现部分传统内科治疗无效的 IBD 患者,在准备择期手术期间,进行营养支持治疗后,病情得到缓解,而免除了手术治疗^[3-4]。虽然这些研究结论可能受到合并应用的其他内科治疗的影响;但大大促进了肠内营养(enteral nutrition, EN)或肠外营养(parenteral nutrition, PN)等支持治疗作为 CD 与 UC 基本治疗措施的研究。

- [11] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. Ann Intern Med, 1979, 91:710-717.
- [12] Torti FM, Bristow MM, Lum BL et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy[J]. Cancer Res, 1986, 46:3722-3727.
- [13] Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast

cancer[J]. Annals of Oncology, 2006, 17:85-92.

- [14] Gjørup T, Kelbæk H, Vestergaard B, et al. reproducibility in the analysis of multigated radionuclide studies of left ventricular ejection fraction[J]. Invest Radiol, 1989, 24:104-109.
- [15] Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy of cancer[J]. Cancer Prev Control, 1999, 3:145-159.