

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.048

## 多柔比星脂质体在晚期乳腺癌治疗的疗效和安全性分析\*

农丽 陆永奎<sup>△</sup> 唐芊芊 刘燕 谭爱花 贾昱娴 覃芳卉

(广西医科大学附属肿瘤医院乳腺及骨、软组织肿瘤内科 广西 南宁 530021)

**摘要 目的:**探讨在既往使用过蒽环类药物的晚期乳腺癌患者中再使用多柔比星脂质体的临床疗效及毒副作用相关性分析。**方法:**回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 1 月就诊于本院的 79 例使用含多柔比星脂质体方案治疗晚期乳腺癌患者的临床资料,并对晚期乳腺癌患者多柔比星脂质体再使用与初使用的临床疗效、影响因素及不良反应进行相关性分析。**结果:**79 例患者中,有 65 例患者可以进行疗效评估,其中客观缓解率(ORR)为 13.85%,疾病控制率(DCR)为 63.08%,在 HER-2 阳性晚期乳腺癌中,抗 Her-2 治疗联合多柔比星脂质体,ORR 为 20.00%,DCR 为 75.00%,中位无疾病进展生存时间(PFS)为 3.23 个月。最常见不良反应为骨髓抑制、手足综合征、口腔黏膜炎。**结论:**含多柔比星脂质体化疗辅助治疗晚期乳腺癌可获得较好疗效,抗 HER-2 治疗联合多柔比星脂质体对 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效及安全性均较佳。

**关键词:**晚期乳腺癌;多柔比星脂质体;疗效;化疗

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3781-04

## Efficacy and Safety Analysis of Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Advanced Breast Cancer\*

NONG Li, LU Yong-kui<sup>△</sup>, TANG Qian-qian, LIU Yan, TAN Ai-hua, JIA Yu-xian, QIN Fang-hui

(Department of Breast and Bone Soft Tissue Tumor, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University,

Nanning, Guangxi, 530021, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinical efficacy and the safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in patients with advanced breast cancer who had previously used anthracyclines. **Methods:** The clinical data of 79 patients with advanced breast cancer treated with PLD-contained regimen in our hospital from May 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed. The clinical efficacy, influencing factors and adverse reactions were evaluated between the group of PDL re-use and initial use. **Results:** Among 79 patients, 65 patients could be evaluated for efficacy, of which the objective response rate (ORR) was 13.85%, and the disease control rate (DCR) was 63.08%. In HER-2 positive advanced breast cancer, the ORR was 20.00%, the DCR was 75.00%, and the median progression free survival (PFS) was 3.23 months. The most common adverse reactions are bone marrow suppression, hand foot syndrome, and oral mucositis. **Conclusion:** The adjuvant chemotherapy with doxorubicin liposomes can achieve good efficacy in the treatment of advanced breast cancer, and the anti HER-2 treatment combined with doxorubicin liposomes has better efficacy and safety in the treatment of HER-2 positive advanced breast cancer.

**Key words:** Advanced breast cancer; Eglylated liposomal doxorubicin (PLD); Efficacy; Chemotherapy

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.9 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)19-3781-04

### 前言

回顾既往临床研究,美国临床肿瘤学会(ASCO)<sup>[1]</sup>和中国指南<sup>[2]</sup>均认为以蒽环类药物为基础的化疗是目前高风险、早期或局部晚期的乳腺癌辅助治疗的标准方案<sup>[3]</sup>。蒽环类药物可通过三种机制发挥抗肿瘤作用:一是药物与 DNA 旋转酶、拓扑异构酶 II(TOP2A)相互作用,形导致染色体 DNA 双链断裂从而促进细胞凋亡<sup>[4]</sup>;二是调节涉及生长抑制的 Fas 配体信号转导途径产生抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>;三是药物作用产生活性氧(ROS),从而

诱导 DNA 损伤和脂质过氧化,但该抗肿瘤机制也是产生心脏毒性的主要原因<sup>[6]</sup>。虽然含蒽环类药物辅助化疗方案能显著提高患者的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)<sup>[7]</sup>,但由于骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、口腔黏膜炎,尤其是心脏毒性,限制了传统蒽环类药物的长期使用。PLD 通过脂质体的聚乙二醇化作用,可以在脂质体表面形成稳定的三维结构(隐形脂质体)。在转移性乳腺癌患者的治疗中,PLD 显示出与阿霉素相似的疗效,但心脏毒性和胃肠道反应发生率较低<sup>[8]</sup>。在晚期乳腺癌患者中曾使用过但间隔较长再使用多柔比星脂质体的临床效益及

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题(自筹经费科研 Z-A20220687)

作者简介:农丽(1984-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:乳腺癌的基础研究与临床,E-mail:79311988@qq.com

△ 通讯作者:陆永奎(1969-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:乳腺癌全程管理

(收稿日期:2024-05-23 接受日期:2024-06-14)

安全性尚未得到明确,还需进一步研究证实。现分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床病例资料

回顾性分析 2019 年 5 月至 2021 年 1 月于广西医科大学附属肿瘤医院就诊的接受多柔比星脂质体化疗的晚期乳腺癌女性患者 79 例。

### 1.2 治疗方法

所有患者晚期均接受过  $\geq 2$  周期含多柔比星脂质体的姑息化疗,剂量为 25-35 mg/m<sup>2</sup>,HER-2 阳性患者,接受抗 HER-2 靶向治疗(联合赫赛汀和 / 或吡咯替尼)。

### 1.3 疗效及安全性评估

**1.3.1 疗效评估标准** 疗效评价采用实体瘤评价标准(RECIST 1.1)标准<sup>[9]</sup>,完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。临床不良事件分级按照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCICTC)5.0 进行评估<sup>[10]</sup>。

**1.3.2 观察指标** 主要观察疗效指标为无进展生存期(PFS),次要观察疗效指标包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及安全性。PFS 定义为从患者接受多柔比星脂质体治疗开始至

病情进展或患者死亡的时间或未次随访时间;ORR 定义为发生 CR+PR 的患者例数与总例数的比值;DCR 定义为 CR+PR+SD 的患者例数与总例数的比值。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理,计量数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,计数数据采用 n(%)表示。使用分类资料的卡方检验来分析临床病理特征之间的差异;使用 Kaplan-Meier 方法来计算无进展生存期,并使用 log-rank 检验来比较生存曲线差异;Cox 比例风险模型计算无进展生存期, $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 不同临床病理学特征 PFS 对比

不同临床病理特征对 PFS 的影响见表 1,整体人群中位 PFS 为 3.23 个月(95%CI,2.34-4.13)。单因素分析结果显示,对于年龄、是否绝经、ECOG 评分、ER/PR 表达情况与 PFS 无关,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );HER-2 的表达、是否联合靶向药与 PFS 有显著相关性( $P < 0.05$ )。

表 1 患者的临床病理特征对 PFS 的影响

Table 1 The influence of clinicopathological characteristics of patients on PFS

Clinical features	Example count	Median PFS/Month	95%CI	Chi squared value	P-value
Population	56	3.23	2.34-4.13	-	-
Age, years				0.031	0.861
<65	50	3.23	2.39-4.08		
$\geq 65$	6	1.37	0.00-3.93		
Gender				0.083	0.774
Male	1	3.33	-		
Female	55	3.23	2.45-4.02		
Molecular typing				3.349	0.341
Luminal type	27	2.97	1.78-4.15		
Triple Yin type	10	2.00	0.30-3.70		
HER-2 positive type	18	3.43	0.25-6.62		
Surgical history				0.972	0.324
Nothing	11	3.40	0.38-6.42		
Have	45	3.23	2.36-4.11		
ER				3.168	0.075
ER(-)	28	3.43	2.76-4.11		
ER(+)	28	2.67	1.07-4.27		
PR				0.089	0.766
PR(-)	33	3.23	2.27-4.19		
PR(+)	23	2.97	0.93-5.00		
HER-2				7.008	0.008
Negative	36	2.67	1.47-3.86		
Positive	20	4.87	1.58-8.15		
Menstruation				4.896	0.027

Premenopausal	23	3.33	0.78-5.89		
Menopausal	33	2.67	1.09-4.24		
ECOG score				0.530	0.767
0	6	3.03	0.75-5.31		
1	31	3.43	2.67-4.20		
≥2	19	1.93	0.72-3.15		
Previous use of anthracycline drugs				0.739	0.390
Not used	26	3.27	2.73-3.81		
Used	30	2.67	1.06-4.28		
The number of routes for reusing anthracycline drugs				0.054	0.973
1 line	9	3.33	3.04-3.63		
2-wire	11	3.03	1.13-4.94		
≥ 3 lines	36	2.97	1.32-4.61		
Whether to combine anthracycline drugs with other drugs when reusing them				0.243	0.622
Nothing	6	3.57	3.05-4.09		
Have	50	2.97	1.77-4.16		
Whether to combine targeted drugs				4.966	0.026
No	36	2.67	1.28-4.05		
Yes	20	4.50	2.26-6.74		

2.2 疗效分析

对于 HER-2 阳性患者,PLD 联合靶向的疗效也优于

HER-2 阴性患者,分别为 20.00% VS 8.89%(ORR)、75% VS 57.78%(DCR),见表 2。

表 2 疗效评价

Table 2 Efficacy evaluation

Grouping	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR	Z value	P value
Population	65(100.00%)	0(0.00%)	9(13.85%)	32(49.23%)	24(36.92%)	13.85%	63.08%	-	-
Previous use of anthracycline drugs								1.198	0.231
Not used	31(47.69%)	0(0.00%)	5(16.13%)	17(54.84%)	9(29.03%)	16.13%	70.97%		
Used	34(53.31%)	0(0.00%)	4(11.76%)	15(44.12%)	15(44.12%)	11.76%	55.88%		
HER-2								0.821	0.412
Negative	45(69.23%)	0(0.00%)	4(8.89%)	22(48.89%)	17(37.78%)	8.89%	57.78%		
Positive	20(30.77%)	0(0.00%)	4(20.00%)	10(50.00%)	6(30.00%)	20.00%	75.00%		

2.3 安全性

在不良反应方面,79 例使用含多柔比星脂质体方案的患者有 69 例可以随访到不良反应,具体见表 3。

3 讨论

晚期乳腺癌难以治愈,化疗仍是其首选的治疗方式之一,目的是延长生存时间和改善生活质量。但由于化疗毒副作用大,部分患者的生活质量受到影响,无法坚持完成有效的化疗周期进而影响疗效。因此在选择治疗方案时,临床医生既要考虑治疗方案的疗效,还应考虑治疗方案对患者生存质量的影响。蒽环类药物是晚期乳腺癌化疗的基石药物,但在不良反应观察中除脱发和胃肠道反应外,还有剂量限制性心脏毒性,因

此在晚期乳腺癌化疗中使用剂量及周期受限。

在一项真实世界研究中<sup>[1]</sup>,对比多柔比星脂质体与表阿霉素作为乳腺癌新辅助或辅助化疗的有效性和安全性,结果显示接受含蒽环类药物新辅助化疗的患者的 PCR 率,多柔比星脂质体组为 11.6%,表阿霉素组为 7.0%,但差异无统计学意义( $P=0.4578$ );PLD 组 3 年 DFS 率为 94.9%[95%CI,91.1-98.6%],表阿霉素组为 95.4%[95%CI,93.0-97.9%]( $P=0.5684$ ),提示 PLD 在乳腺癌新辅助化疗中疗效并不差于表阿霉素;在不良反应方面,PLD 组的骨髓抑制、食欲下降、脱发、胃肠道反应和心脏毒性的发生率低于表阿霉素组。

有研究显示<sup>[2]</sup>,PLD 在联合环磷酰胺和曲妥珠单抗序贯紫杉醇和曲妥珠单抗辅助治疗 HER-2 阳性患者的心脏毒性发生

表 3 不良反应  
Table 3 Adverse reactions

Adverse reactions	Example count (n=69)	Constituent ratio
Bone marrow suppression	60	86.96%
Level 1	33	47.82%
Level 2	24	34.78%
Level 3	3	4.35%
Hand and foot syndrome	43	62.32%
Level 1	29	42.03%
Level 2	14	20.29%
Oral mucosal inflammation	39	52.52%
Level 1	24	49.28%
Level 2	12	17.39%
Level 3	3	4.35%
Gastrointestinal reactions	14	20.29%
Level 1	7	10.14%
Level 2	7	10.14%

率仅 4.2%，在有心脏安全风险的患者中可适当选用。有研究者<sup>[13]</sup>尝试使用脂质体多柔比星替换传统蒽环类药物新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌。有研究显示<sup>[14]</sup>，PLD 与曲妥珠单抗同时使用的心脏安全性优于多柔比星序贯曲妥珠单抗。本研究中有 20 例 HER-2 阳性晚期乳腺癌，采用了 PLD 联合抗 HER-2 靶向治疗，最常联合用药为吡咯替尼(5, 25%)及赫赛汀(4, 20%)、吡咯替尼 + 赫赛汀双靶 (11, 55%)，ORR 为 20%，DCR75%，近期有效率高，未观察到心脏毒性。后续可考虑扩大样本量、按不同类型蒽环类药物或不同类型的联合药物作为研究对象进一步观察。传统蒽环类药物的毒性包括胃肠道反应、剂量限制性心脏毒性、脱发等<sup>[15]</sup>。本研究中多柔比星脂质体的常见的不良反应谱与传统蒽环类药物差别较大，但赫赛汀联合多柔比星脂质体在 HER-2 阳性晚期乳腺癌中除了有较好的疗效，也有很好的安全性，但目前样本量还较小，可以考虑进一步扩大样本量做进一步的研究。

综上所述，含多柔比星脂质体化疗辅助治疗晚期乳腺癌可获得较好疗效，抗 HER-2 治疗联合多柔比星脂质体对 HER-2 阳性晚期乳腺癌的疗效及安全性均较佳。

参考文献(References)

[1] Roy S, Lakritz S, Schreiber A R, et al. Clinical outcomes of adjuvant taxane plus anthracycline versus taxane-based chemotherapy regimens in older adults with node-positive, triple-negative breast cancer: A SEER-Medicare study [J]. *European journal of cancer: official journal for European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [and] European Association for Cancer Research (EACR)*, 2023.

[2] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(08): 609-680.

[3] Zunino F, Capranico G. DNA topoisomerase II as the primary target of anti-tumor anthracyclines [J]. *Anti-cancer drug design*, 1990, 5(4): 307-317.

[4] Beretta G L, F Zunino. Molecular mechanisms of anthracycline activity[J]. *Topics in Current Chemistry*, 2016, 283(283): 1.

[5] Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Seminars in Oncology*, 1998, 25(10): 10-14.

[6] 马军, 秦叔逵, 沈志祥, 等. 蒽环类药物毒性防治指南 (2013 版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10): 925-934.

[7] EBCTC Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.

[8] Xing M, F Yan, Yu S, et al. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(7): e0133569.

[9] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours - Revised RECIST Guideline (version 1.1)[J]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, 2009, 36(13): 2495-2501.

[10] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2020, 112(1): 90-92.

[11] Zhang J, Jiang H, Zhng J, et al. Effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for breast cancer: a real-world study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1301.

[12] Yang F O, Hsu N C, Moi S H, et al. Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: A multicenter retrospective case-control study[J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2018, 14(3): 198-203.

[13] 胡夕春, 刘晓安, 刘真真, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 6.

[14] Rayson, D, Suter, et al. Cardiac safety of adjuvant pegylated liposomal doxorubicin with concurrent trastuzumab: a randomized phase II trial[J]. *Annals of Oncology*, 2012.

[15] Inbar Raber, Aarti Asnani. Cardioprotection in cancer therapy: novel insights with anthracyclines [J]. *Cardiovascular research*, 2019, 115(5): 915-921.