

球菌类毒素联合内分泌药物治疗晚期 复发性乳腺癌临床研究

金宗浩 党云文

同济大学附属同济医院乳腺外科 (上海市 200065)

摘要 目的:研究球菌类毒素制剂在提高晚期复发性乳腺癌治疗效果方面的作用。方法:78 例有局部复发或远处转移的晚期乳腺癌患者,随机分为治疗组(35 例)和对照组(43 例)。治疗组应用球菌类毒素甘露聚糖肽(制剂名“力尔凡”由长春力尔凡药业有限公司提供),联合法乐通治疗;对照组单用法乐通治疗。力尔凡应用方法:第 1~7d 皮下注射力尔凡 10mg/d,第 8~14d 静脉滴注 20mg/d,15~21d 静脉滴注 30mg/d,22~28d 静脉滴注 30mg/d,29~64d 静脉滴注 40mg/d。法乐通 60mg/d,口服共 64d。全部病例的疗效用显效(CR)、有效(PR)、无效(NC)、进展(PD)、有效率(CR+PR)等进行临床评估,用癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen,CEA)、糖类抗原 CA-153 检测进行实验室评估。结果:全部病例均按要求完成治疗。治疗组总缓解率为 94.29%,对照组为 76.74%($P<0.01$)。结论:力尔凡与内分泌治疗药物联合应用,能提高晚期复发性乳腺癌患者的生存质量和生存率。

关键词 乳腺癌 复发 力尔凡 内分泌治疗

中图分类号:R816.91 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2005)01-0034-03

Clinical Study on Recurrence of Advanced Breast Cancer Treated by LIFEIN in Combination with Incretion Drug

Jin Zonghao Dang Yunwen

Department of Breast Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai

Abstract Objective: To study the improved therapeutic effect of LIFEIN for the patients with recurrence of advanced breast cancer. **Methods:** Seventy-eight cases of advanced breast cancers with local recurrent metastases were divided into two groups: the treatment group (35 cases) and the controls (43 cases). The treatment group was treated by LIFEIN combining with Fareston incretion medical, and the control group treated with Fareston alone. The treatment method of LIFEIN: 10mg/d×7 subcutaneously; then 20mg/d×7, 30mg/d×7 and 40mg/d×36, intravenously and successively. Endocrine therapy with Fareston: 60mg/d orally for 64 days. All the cases were evaluated with CR、PR、NC、PD and effective rate. With Carcino-embryonic antigen (CEA) and CA-153. **Results:** The treatemnts were completed in all the patients. The efficacy was 85.71% in the treatment group and 76.74% in the controls ($P>0.01$). **Conclusion:** LIFEIN can improve the survival rate and life quality of the patients with metastases of breast cancer.

Key words Breast cancer Recurrent metastases LIFEIN Endocrine therapy

乳腺癌与其他恶性肿瘤比较,患者有着较长的带瘤生存期,发生肺、骨、肝、脑以及局部复发的患者较为常见^[1]。尤其在施行了保乳手术后,同侧乳腺内的高局部复发率(ipsilateral breast tumor recurrence IBTR)和远处转移倍受重视。Rouzier 等报道 2

年内远处转移率为 31.4%,5 年为 59.7%^[2,3]。改进复发性乳腺癌患者的治疗方法,提高患者的生活质量,是近年来临床研究的热点所在。

我科自 1999 年 2 月~2003 年 5 月,采用球菌类毒素甘露聚糖肽(制剂名“力尔凡”由长春力尔凡药

业有限公司提供) 静脉滴注联合法乐通口服方法, 治疗晚期复发性乳腺癌, 对其近期疗效进行观察。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本组共 78 例, 均为有病理证实、经乳腺癌根治术以及改良根治术后的乳腺癌患者; 雌激素受体(ER)、孕激素受体(PgR)均为阳性; 局部复发经手术活检、病理检测证实, 远处转移经 CT、MRI 证实; 生活质量经 Karnofsky 评分>50 分^[3,4]

1.2 分组方法

将 4 年来符合选择条件的患者, 按就诊先后编号, 在随机数字表中指定行和列, 以此开始顺序摘录大于 48 的组数, 并认定首数 3、6 者变为 0; 4、7 者变为 1; 5、8 者变为 2; 逢 9 则舍去, 组成初步统计组。征得患者及家属同意, 对因经济条件限制和对治疗有顾虑者, 在治疗组和对照组中作调整, 两组的一般资料见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 例

项目	治疗组	对照组
例数	35	43
一侧肺部转移	4	8
双侧肺部转移	4	3
肝转移(>2 处)	5	6
肺部转移+肝转移	3	8
骨转移(>2 处)	2	3
肝转移+恶性胸水	10	8
肺部转移+锁骨上淋巴结转移	2	4
局部复发(手术区内及周围)	5	3

1.3 治疗方法

治疗组应用球菌类内毒素甘露聚糖肽(力尔凡), 联合法乐通口服治疗; 对照组单用法乐通治疗。

治疗组: 经青霉素皮肤试验为阴性者可接受力尔凡治疗。10mg/d 肌注×7d 后改静脉滴注, 20mg/d×7d, 30mg/d×7d, 40mg/d×35d。法乐通片 60mg/d×56d 口服。

对照组: 仅给予法乐通片 60mg/d×56d 口服。

1.4 结果评判

临床评判 参照 WHO 对化疗效果的评价标准^[4], 将本文临床直接疗效评判设为: 显效(CR): 肿瘤完全消失, 持续 4 周以上; 有效(PR): 肿瘤缩小 50%以上, 持续 4 周以上, 无新病变出现; 无效(NC): 肿瘤缩小 50%以下, 或增大 25%以内, 持续 4 周以上, 无新病变; 进展(PD): 肿瘤增大 25%以上, 有新病变出现; 有效率:(CR+PR)。

实验室评判 于治疗开始及治疗结束时, 检测

患者外周血中的癌胚抗原(Carcinoma-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 CA-153, 进行实验室评估。

2 结果

2.1 两组近期疗效

见表 2。

2.2 两组治疗前后肿瘤相关抗原

见表 3。

表 2 两组近期疗效比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	NC	CR+PR
治疗组	35	25(71.43)	7(20.00)	3(8.57)	32(91.42)
对照组	43	10(23.25)	8(18.60)	10(23.26)	18(41.86)

两组比较: $\chi^2=10.7$ $P<0.01$

表 3 两组治疗前后肿瘤相关抗原改变 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA-153(μml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	45	38.18±3.48	16.78±4.98	110.23±11.56	31.14±7.52
对照组	53	41.23±9.21	19.96±6.43	120.11±9.37	45.56±9.75

两组比较: $P<0.05$

3 讨论

本文应用的力尔凡(Lifein), 分子量为 70kD, 系由 a-溶血性链球菌经深层发酵而成的 S 复合物(SLS)^[5]。自 1967 年日本学者冈本首次将该制剂大规模地应用于临床, 取得了良好的治疗效果。

近年来文献资料证实^[6,7], 链球菌制剂能直接杀死恶性肿瘤细胞并抑制肿瘤细胞的增殖; 抑制肿瘤细胞的侵袭、转移; 降低化疗、放疗的不良反应; 延长肿瘤患者的生存期。

美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究(NSABP)证实, 三苯氧胺(Tamoxifen)作为化学干预药物, 其临床治疗作用已得到了充分的肯定^[8,9]。法乐通(Fareston 托瑞米芬)与三苯氧胺同属竞争性雌激素受体的拮抗剂, 能激发转化生长因子(TGF-B)的释放, 激发肿瘤坏死因子受体 2(TNF-R2)的表达, 逆转化疗中肿瘤细胞的多药耐药性, 同时起化疗增敏作用^[10,11], 使子宫内膜癌以及脂肪肝生存的机率减少^[12,13]。法乐通更能有效地降低乳腺癌患者的死亡率, 延长复发患者的生存率^[11]。近年来已广泛应用于中晚期复发性乳腺癌的治疗, 尤其在提高患者生存率、改善临床症状方面作用显著。

本组在应用法乐通治疗的基础上, 进一步应用力尔凡(Lifein)作联合治疗方案, 从雌激素竞争性拮抗以及链球菌制剂直接杀死恶性肿瘤细胞, 并抑制肿瘤细胞增殖等两个方面协同治疗, 以期进一步提高患者的治疗效果和改变生存质量^[14]。结果显示治疗组的显效、有效和有效率明显高于对照组, 无效低于对照组($P<0.01$)。在患者治疗前、后的癌胚抗

原(CEA)、糖类抗原(CA-153)的检测中也证明,两者检测值改变有明显差异($P<0.05$)。研究表明,力尔凡与内分泌治疗药物协同应用,能提高中、晚期复发性乳腺癌患者的生存质量和生存率。

参考文献

- 1 Colleoni M, Neill AO, Goldhirsch A, et al. Identify breast cancer patients at high risk for bone metastases [J]. Clin Oncol, 2000, 18(8): 3925~3930
- 2 Rouzier R, Extra JM, Carton M, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(12): 3798~3800
- 3 Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(8): 1668~1675
- 4 刘振华, 主编. 肿瘤预后学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1995.198~201
- 5 金宗浩, 主编. 乳腺增生与乳腺癌 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2002.190~223
- 6 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227~1232
- 7 Bermudes D, Zheng LM, King LC. Live bacteria as anticancer agents and tumor-selective protein delivery vectors [J]. Curr Opin Drug Discover Devel, 2002, 5(2): 194~199
- 8 张弘纲, 孙 燕. 力尔凡合并化疗、放疗治疗恶性肿瘤的多中心临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(4): 282~287
- 9 张天泽, 徐光炜, 主编. 肿瘤学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1998.771
- 10 Costantini JP, Wickerham DL, Osin P, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer report of the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project P-1 Study [J]. Natl Cancer Inst, 1998, 90(18): 1371~1388
- 11 Albert AJ, Lam AP, Helzlsouer KJ. Epidemiology prevention and early detection of breast cancer [J]. Curr Oncol, 1999, 11(9): 935~941
- 12 Komi J, Zhang TB, Kononen J, et al. Antiestrogens enhance tumour necrosis factor receptor 2 expressions and TNF-R2-mediated proliferation in activated T cells [J]. Scand J Immunol, 1998, 48(3): 254~260
- 13 Simpson RJ, Dorow DS. Cancer proteomics: from signaling networks to markers[J]. Trends Biotechnol, 2001, 19(10 Suppl): s40~s48
- 14 金宗浩, 主编. 当代乳腺癌的诊断和治疗 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2000.251~260

(2004-03-01 收稿)

(杨红欣校对)

征文通知

由中国抗癌协会乳腺癌专业委员会、中华医学会护理学会、天津医科大学、美国密西根大学和美国克门乳腺癌基金会共同主办, 拟于 2005 年 4 月 17~19 日在中国天津举办“2005 年国际乳腺癌学术会议”。本次会议旨在诚邀国内外从事乳腺癌防治研究的医生、护士、研究人员汇聚津门, 共同研讨严重影响人类女性身体健康的主要疾病“乳腺癌”的诊、防、治研究, 尤其是探讨女性乳腺癌的早期发现、诊断、治疗的新方法、新技术。

一、会议征文内容: 1) 乳腺癌的预防、普查、早诊; 2) 乳腺癌的现代综合治疗; 3) 乳腺癌的基础及临床研究; 4) 乳腺癌患者术后护理和康复; 5) 乳腺癌患者的社会、心理支持; 6) 乳腺癌专科护理的作用; 7) 乳腺癌患者的健康教育。

二、征文要求: 1) 未在国内外公开发表的论文(会议、期刊); 2) 会议论文在 3000 字以内, 附 500 字中英文摘要, 加盖单位公章; 3) 征文要求一律用 A4 纸打印, 附一张软盘, 同时报至会务组(未寄软盘的稿件将不能收录到大会论文汇编); 4) 征文提交方式为: 来稿信封注明“会议征文”, 寄至天津医科大学附属肿瘤医院(天津市河西区体院北环湖西路)宁晓梅 赵文华收(欢迎来稿以 E-mail 形式发至 ilkjk@sina.com.cn)。5) 会议征文截稿日期为 2004 年 12 月 30 日(以邮戳或电子邮件日期为准)。

三、本次会议可授予国家继续医学教育学分 8 分。欢迎从事乳腺癌防治研究工作、康复工作和护理工作的专业人员踊跃参加, 并于 2004 年 12 月 30 日之前将回执寄回, 以便安排食宿。

四、会议联系人及地址: 联系人: 宁晓梅 赵文华 联系地址: 天津市河西区体院北环湖西路

天津医科大学附属肿瘤医院科教科 邮编: 300060

电话/传真: 022-23537796 022-23340123-215