

优替德隆治疗晚期乳腺癌的临床疗效观察

赵婷婷, 赵兵*

新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)乳腺内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月7日

摘要

目的: 探讨优替德隆治疗晚期乳腺恶性肿瘤病人的临床疗效。方法: 选取2021年5月至2022年12月就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院晚期乳腺癌患者。其中生存分析采用Kaplan-Meier法和Log rank检验, 多因素采用Cox回归模型分析。结果: 1) 28例患者, 5例为部分缓解, 16例为疾病稳定, 7例为疾病进展, 无1例患者达到完全缓解, 客观缓解率17.9% (5/28), 疾病控制率75% (21/28)。2) 在接受优替德隆的晚期乳腺癌病人中, mPFS为3个月, 最高PFS为10个月, 中位OS未达到, 平均OS为13.4个月。3) 三阴性、Luminal型、HER-2过表达型乳腺癌的中位PFS分别为4、3和2个月, 优替德隆治疗三组患者的疗效无差别($p > 0.05$)。结论: 优替德隆治疗各种分子亚型的晚期乳腺癌的疗效无差别。优替德隆对于多线化疗失败后的晚期乳腺肿瘤患者具有较好的治疗效果, 其具有较好的临床应用价值。

关键词

晚期乳腺癌, 优替德隆, 疗效

Clinical Efficacy of Utidelone in the Treatment of Advanced Breast Cancer

Tingting Zhao, Bing Zhao*

Department of Breast Medicine, Third Clinical Medical College (Affiliated Cancer Hospital), Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 7th, 2023

Abstract

Objective: To explore the clinical efficacy of Utidelone in the treatment of advanced breast cancer patients. **Methods:** The patients with advanced breast cancer who visited Xinjiang Medical Univer-

*通讯作者。

sity Cancer Hospital from May 2021 to December 2022 were selected. Survival analysis was conducted using Kaplan Meier method and Log rank test, while multivariate analysis was conducted using Cox regression model. Result: 1) Of the 28 patients, 5 showed partial response, 16 showed stable disease, 7 showed disease progression, and no patient achieved complete response. The objective response rate was 17.9% (5/28), and the disease control rate was 75% (21/28). 2) Among patients with advanced breast cancer who received Utidelone, the mPFS was 3 months, the highest PFS was 10 months, and the median OS was not achieved, with an average OS of 13.4 months. 3) The median PFS of triple negative, Luminal, HER-2 overexpression breast cancer was 4, 3, and 2 months, respectively. There was no difference in the efficacy of the three groups of patients treated with Utidelone ($p > 0.05$). Conclusion: There is no difference in the efficacy of Utidelone in the treatment of various molecular subtypes of advanced breast cancer. Utidelone has a good therapeutic effect in patients with advanced breast tumours after failure of multiple lines of chemotherapy, and its clinical application is of good value.

Keywords

Advanced Breast Cancer, Utidelone, Curative Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了 2020 年全球最新癌症数据, 女性乳腺癌现已超过肺癌, 成为 2020 年全球癌症发病首位, 它是全球癌症死亡的第五大原因[1]。针对晚期复发的乳腺癌, 紫杉类药物是乳腺癌化疗的基础用药。然而紫杉醇广泛应用于临床导致肿瘤细胞对 P-糖蛋白表达型多药耐药性的出现(MDR)使紫杉醇的治疗和应用受到一定程度的限制[2]。

优替德隆(Utidelone, UTD1)是由生物合成的埃博霉素基因簇的遗传操作产生的埃博霉素衍生物。优替德隆主要的作用机制与紫杉类药物类似, 优替德隆在 G2/M 阻滞通过激活 caspase-3 和 PARP 诱导细胞凋亡, 其效果优于紫杉醇[3]。优替德隆具有更高的亲和性, 且具有更好的抗癌活性, 而针对其靶基因的变化和抗药性机理, 优替德隆则不会受到干扰[4]。优替德隆的临床研究应用尚且不足, 因此探讨优替德隆治疗晚期乳腺癌的疗效。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选举 2021 年 5 月至 2022 年 12 月就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院的 28 例晚期乳腺癌患者。入组标准: ① 经组织学或细胞学证实为乳腺癌的患者, 且为不可切除的转移性疾病者。② 患者年龄在 18~75 周岁的男性或女性。③ 之前所有的化疗或放疗相关的毒性反应都已缓解, 达到 1 级或更低的严重程度, 但稳定的 ≤ 2 级脱发、色素沉着除外。④ 东部合作肿瘤学组(ECOG)表现状态为 0~2 分。⑤ 预期寿命在 3 个月以上。⑥ 入组前一周血常规检查大体正常(以每个研究中心化验室正常情况为准)。白细胞计数(WBC) $\geq 3.5 \times 10^9/L$; 中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; 血小板计数(PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$; 血红蛋白(HB) $\geq 90 g/L$ 。病人可以通过输血或者促红细胞生成素的治疗来满足此标准。⑦ 入组前 1 周之内肝肾功能检查基本正常。

总胆红素(TBIL) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN); 谷丙转氨酶(SGPT/ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN (肝转移患者 $\leq 5 \times$ ULN); 谷草转氨酶(SGOT/AST) $\leq 2.5 \times$ ULN (肝转移患者 $\leq 5 \times$ ULN); 肌酐清除率(Ccr) ≥ 60 ml/min。排除标准: ① 排除临床资料不全的病人; ② 排除已被确诊为双原发性癌症的病人; ③ 排除预期生存期不超过 3 个月患者; ④ 排除优替德隆药物过敏的病人; ⑤ 排除患有不易控制的精神病患者。

2.2. 治疗方法

患者给予优替德隆治疗, 优替德隆使用方法为 50 mg d1-d5, 21 d 为 1 周期。优替德隆治疗: 其中接受优替德隆单药治疗 1 例, 优替德隆联合替吉奥治疗 7 例、卡培他滨治疗 6 例、安罗替尼治疗 3 例、阿帕替尼及卡培他滨治疗 1 例、多柔比星及卡培他滨治疗 1 例、安罗替尼及卡培他滨治疗 2 例、安罗替尼及替吉奥治疗 2 例、卡瑞利珠单抗及替吉奥治疗 1 例、吡咯替尼 + 卡培他滨 2 例、吡咯替尼 + 安罗替尼 2 例。在基线和之后每 2 周收集血液样本。每 2 周期治疗后进行复查评估, 患者评估包括体格检查, 血液检测生及化检测评估其病情治疗相关不良反应, 计算机断层扫描或磁共振成像评估原发灶及转移灶, 以及肿瘤标志物评估治疗疗效, 直至病情进展或患者不可耐受的不良反应。

2.3. 观察指标

2.3.1. 临床疗效评判标准

本研究观察患者无进展生存期(progression-free survival, PFS): 定义为从接受优替德隆治疗开始至首次出现 PD 或患者死亡的时间; 完全缓解(complete response, CR): 所有靶病灶及非靶病灶消失; 部分缓解(partial response, PR): 靶病灶最大单径之和减少 $>30\%$ 且非靶病灶未进展; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤最大单径之和减少 $\leq 30\%$ 或增加 $\leq 20\%$; 疾病进展(progressive disease, PD): 肿瘤最大单径之和增加 $>20\%$ 或者出现新病灶; 客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.2. 患者随访

患者的随访是从接受优替德隆开始, 通过查阅病人的门诊复查、入院病例或打电话询问等方法, 并且做到认真完整记录随访的结果。本研究随访初始时间是: 第一次应用优替德隆治疗的时间; 随访结束时间是: 确定该患者在接受优替德隆过程中出现疾病进展或死亡, 不可接受的毒性或应患者或研究者的要求停止治疗, 允许减少剂量以控制毒性作用。随访的电话内容包括: 治疗效果、治疗后复查结果、疾病进展时间、药物不良反应。若患者死亡或失访, 随访时间则从初次服药之日起至最后一次随访时间。失访定义为通过电话及门诊随访均联系不到患者及家属, 三次以上视为失访。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。定性资料采用例数(%)表示, 计数资料采用卡方检验或 Fisher's 精确检验; PFS 采用 Kaplan-Meier 法和 Log rank 检验进行评估, 影响因素采用 Cox 比例风险回归模型, 双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 治疗疗效

在本研究中, 全组患者优替德隆治疗周期为 2~8 个, 中位治疗周期为 3 个。28 例患者中, PR 6 例, SD 15 例, PD 7 例, ORR 为 21.4%, DCR 为 75%。

1) 不同分子亚型乳腺恶性肿瘤患者的疗效: HER-2 过表达乳腺恶性肿瘤患者 5 例, 其中 PR 患者 0

例, SD 患者 2 例, PD 患者 3 例, ORR 为 0%; DCR 为 40.0%; Luminal 型乳腺恶性肿瘤患者 9 例, PR 患者 2 例, SD 患者 5 例, PD 患者 2 例, ORR 为 22.22%, DCR 为 77.8%; 三阴性乳腺恶性肿瘤患者 14 例, PR 患者 4 例, SD 患者 9 例, PD 患者 1 例, ORR 为 28.6%, DCR 为 92.9%。不同分子亚型的乳腺癌患者在治疗疗效上没有统计学上的显著差异($p = 0.223$, 表 1)。

2) 不同治疗线数乳腺恶性肿瘤患者的疗效: 优替德隆为治疗小于等于三线的肿瘤患者 11 例, PR 患者 3 例, SD 患者 8 例, PD 患者 0 例, ORR 为 27.3%; DCR 为 100%; 治疗大于等于四线的肿瘤患者 17 例, PR 患者 3 例, SD 患者 8 例, PD 患者 6 例, ORR 为 17.6%; DCR 为 64.7%; 优替德隆不同治疗线数的乳腺癌患者在治疗疗效上没有统计学上的显著差异($p = 0.172$, 表 1)。

3) 不同年龄治疗乳腺恶性肿瘤患者的疗效: <50 岁肿瘤患者 15 例, PR 患者 4 例, SD 患者 8 例, PD 患者 3 例, ORR 为 26.7%; DCR 为 80.0%; ≥50 岁的肿瘤患者 13 例, PR 患者 2 例, SD 患者 8 例, PD 患者 3 例, ORR 为 15.4%; DCR 为 76.9%; 不同年龄段的乳腺癌患者的结果没有统计学上的显著差异($p = 0.878$, 表 1)。

Table 1. Evaluation of the efficacy of UTD1 in the treatment of 28 patients with advanced breast cancer

表 1. 优替德隆治疗 28 例晚期乳腺癌患者疗效评价

亚组分析	例数	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	ORR (%)	DCR (%)	χ^2	p 值
分子亚型								5.537	0.223
三阴性	14	0	4	9	1	28.6	92.9		
Luminal 型	9	0	2	5	2	22.2	77.8		
HER-2 过表达型	5	0	0	2	3	0.0	40.0		
优替德隆治疗线数								6.180	0.172
≤三线治疗	11	0	3	8	0	27.3	100.0		
≥四线治疗	17	0	3	8	4	17.6	64.7		
年龄(岁)								0.627	0.878
<50	15	0	4	8	3	26.7	80.0		
≥50	13	0	2	8	3	15.4	76.9		

3.2. 生存情况

全组患者中位 PFS 为 3 个月(图 1), PFS 最长为 10 个月, 中位 OS 未达到, 平均 OS 为 13.4 个月 402 天[95%CI 10.76~16.13], 约为 13.4 个月(图 2)。三阴性、Luminal 型、HER-2 过表达型乳腺癌的中位 PFS 分别为 4、3 和 2 个月($p = 0.789$; 表 2, 图 3)。

Table 2. Analysis of factors influencing the prognosis of patients with advanced breast cancer

表 2. 晚期乳腺癌患者预后的影响因素分析

临床病理特征	例数	中位 PFS(月)	χ^2	p 值
年龄(岁)			0.003	0.958
<50	15	3		
≥50	13	3		

Continued

分子亚型			0.473	0.789
三阴性	14	4		
Luminal 型	9	3		
HER-2 过表达型	5	2		
优替德隆治疗线数			2.633	0.105
≤三线治疗	11	5		
≥四线治疗	17	3		
Ki67%指数			7.674	0.006
≤30 (低表达)	7	2		
>30 (高表达)	21	5		
疗效评价			16.568	<0.001
PR	6	5		
SD	16	3		
PD	6	2		

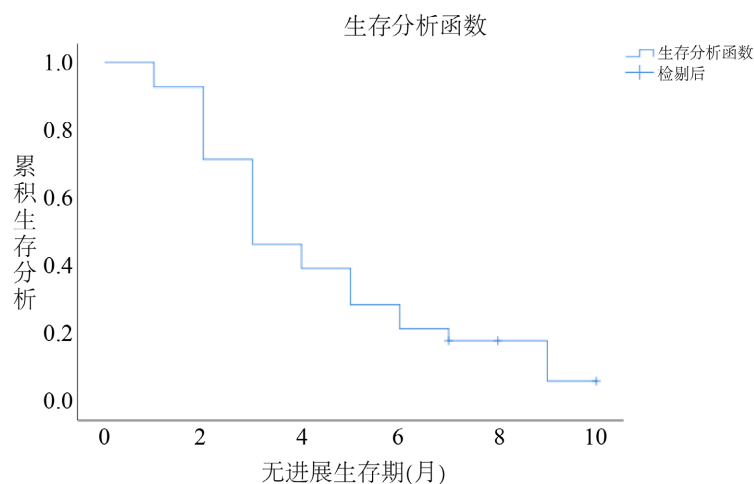


Figure 1. PFS curve of 28 patients with advanced breast cancer treated with UTD1

图 1. 28 例晚期乳腺癌病人应用优替德隆治疗的无进展生存曲线

4. 讨论

基于 BG01-1323L(NCT 02253459) [5] 一项多中心、随机、开放标签的 III 期临床研究, 表明优替德隆在乳腺恶性肿瘤治疗中能兼顾其疗效及安全性的优势。优替德隆联合卡培他滨与卡培他滨单独治疗相比, 根据 2020 年公布的最新数据显示, 联合治疗组相对单药治疗组 PFS 延长[HR = 0.47, 95%CI (0.37, 0.59), $p < 0.00011$], 中位 PFS 分别为 8.4 个月[95%CI (7.89, 9.49)]和 4.1 个月[95%CI (3.09, 5.09)]; OS 也获得延长[HR = 0.75, 95%CI (0.59, 0.94), $p = 0.0142$], 中位 OS 分别为 19.8 个月[95%CI (17.02, 21.59)] 和 16.0 个月[95%CI (14.26, 18.53)]; ORR 分别为 45.6%和 23.7% ($p < 0.001$) [6]。

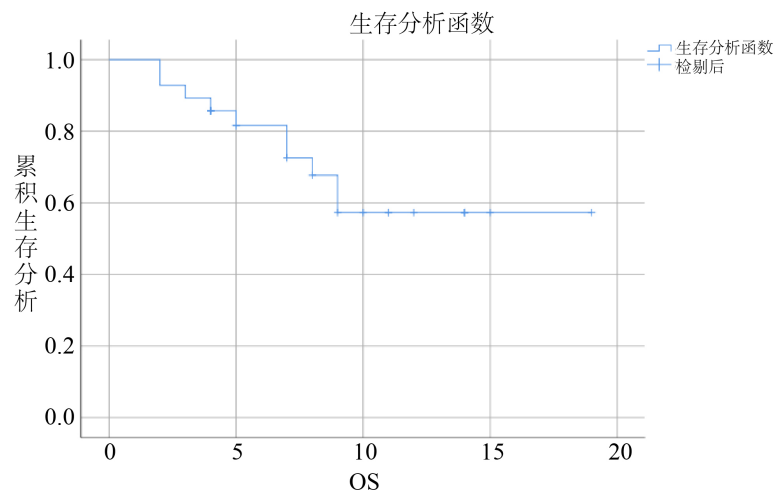


Figure 2. Overall survival curve of 28 patients with advanced breast cancer treated with UTD1

图 2. 28 例晚期乳腺癌病人应用优替德隆治疗的总体生存曲线

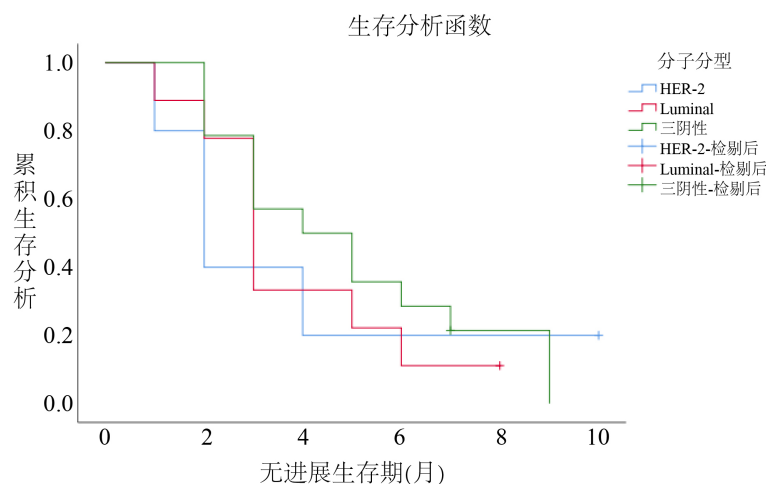


Figure 3. PFS curves of 28 patients with different molecular subtypes of advanced breast cancer treated with UTD1

图 3. 28 例不同分子亚型晚期乳腺癌病人应用优替德隆治疗的无进展生存曲线

但在中国应用优替德隆治疗乳腺癌的经验仍然较少, 因此我们收集了 28 例患者进行分析, 研究结果显示, ≤ 3 线与 ≥ 4 线的患者其中 ORR 分别为 27.3% 与 17.6%, 结果显示更早阶段选择优替德隆治疗有更优的趋势。六线以上使用优替德隆患者占比 28.6% (8/28), ORR 及 DCR 分别 25% 与 75%, 提示对多线化疗失败的晚期患者, 优替德隆仍有较好的疗效。优替德隆在治疗不同分子亚型的乳腺癌患者的临床疗效并无差异 ($p = 0.223$; 表 1), 此外, 本研究 ORR 略低于文献报道数据, 这可能与本研究是单中心研究, 因此样本数少于之前的试验, 而且患者基线情况比较复杂相关。

在本研究中, 28 例患者中位 PFS 为 3 个月, PFS 最长为 10 个月, 中位 OS 未达到, 平均 OS 为 13.4 个月 402 天 [95% CI 10.76~16.13]。其中三阴性、Luminal 型、HER-2 过表达型乳腺癌的中位 PFS 分别为 4、3 和 2 个月, 由于样本量较少, 随访时间较短, 中位 PFS 并无统计学意义 ($p = 0.789$; 表 2)。采用

Kaplan-Meier 生存曲线进行分析, 采用 log-rank 检验比较组间差异, 单因素分析结果显示, Ki67% 指数和疗效评价与患者预后有关($p < 0.05$; 表 2), 其年龄、分子亚型以及治疗线中位 PFS 并无统计学意义。Cox 多因素回归分析结果表明, 影响患者预后的独立影响因素是疗效评价($p < 0.05$; 表 3)。

Table 3. Results of Cox multiple regression analysis of factors influencing prognosis in advanced breast cancer
表 3. 晚期乳腺癌预后影响因素的 Cox 多因素回归分析结果

临床病理特征	β	SE	χ^2	HR	95.0%CI	p 值
分子亚型						
三阴性			2.322	1		0.313
HER-2 阳性	-1.001	1.092	0.841	0.368	0.043~3.122	0.359
Luminal	0.598	0.789	0.576	1.819	0.388~8.533	0.448
治疗线数						
治疗线数	0.343	0.957	0.128	1.409	0.216~9.199	0.343
年龄						
年龄	0.028	0.749	0.001	1.028	0.237~4.463	0.970
疗效评价						
PD			8.015	1		0.018
PR	-2.980	1.266	5.541	0.051	0.004~0.607	0.019
SD	-2.242	0.885	6.423	0.106	0.019~0.602	0.011

5. 本研究局限性

这项研究也有一些不足之处。第一, 研究的患者数量较少, 存在一定的偏倚; 第二, 由于大多数的患者都有长期的综合性的治疗经历, 难以实行同期同质对照组。第三, 该研究未考察药物组合对患者存活时间的影响, 不能正确评价药物组合的效果, 后期应设置优替德隆与不同化疗方案、靶向治疗和免疫治疗相结合的研究, 以便更好地指导临床实践。

6. 总结

综上所述, 本研究结果表明, 优替德隆在治疗晚期乳腺癌方面仍有临床疗效, 并有良好的生存获益, 优替德隆治疗各种分子亚型的晚期乳腺癌的疗效无差别。优替德隆对于多线化疗失败后的晚期乳腺肿瘤患者具有明显的治疗效果。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 石英香, 王婧, 石玉荣, 杨清玲. 乳腺癌紫杉醇耐药机制的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(6): 557-561.
- [3] Li, F., Huang, T., Tang, Y., *et al.* (2021) Utidelson Inhibits Growth of Colorectal Cancer Cells through ROS/JNK Signaling Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article Number 338. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03619-6>
- [4] Lisa, H. (2017) Breast Cancer: Utidelson: Burden Relief in Pretreated Women. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 199. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.29>

- [5] Xu, B., Sun, T., Zhang, Q., *et al.* (2021) Efficacy of Utidelone plus Capecitabine versus Capecitabine for Heavily Pre-treated, Anthracycline- and Taxane-Refractory Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival in a Phase III Randomised Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **32**, 218-228. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.600>
- [6] 李晓, 孙莹, 孙增先, 贺飞. 优替德隆用于二线及以上转移性乳腺癌的研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(10): 700-704.