

· 生物治疗 ·

## 替吉奥治疗晚期乳腺癌的研究进展

郑婷<sup>1,2</sup>, 钱其军<sup>2</sup> (1. 福建医科大学第一临床医学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院生物治疗科、病毒基因治疗实验室, 上海 200438)

**[摘要]** 替吉奥(S-1)是第三代氟尿嘧啶衍生物的口服抗癌剂,毒副作用小、疗效确切、给药方便。在大量的临床试验及不断的临床应用中,其展示出对晚期乳腺癌(advanced breast cancer, ABC)治疗的良好效果,将来有望成为乳腺癌治疗的一线化疗药物。

**[关键词]** 替吉奥(S-1);晚期乳腺癌;化疗药物

**[中图分类号]** R736.3;R979.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0557-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.021

## Progress on S-1 in the treatment of advanced breast cancer

ZHENG Ting<sup>1,2</sup>, QIAN Qijun<sup>2</sup> (1. First Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** S-1 is the third generation of fluorouracil derivative anti-cancer agent with small side effects, efficacy, and drug delivery is convenient. In a large number of clinical trials and continuous clinical application, it showed the good effect for the treatment of advanced breast cancer, which was expected to become the first-line chemotherapy drug for breast cancer treatment in the future.

**[Key words]** S-1; advanced breast cancer; chemotherapy drug

乳腺癌是全球发病率和病死率最高的女性恶性肿瘤,其病死率占女性癌症死亡人数的14%<sup>[1]</sup>,转移性乳腺癌平均生存期仅为18~36个月。研究表明,目前治疗晚期乳腺癌(advanced breast cancer, ABC)较有效的一线方案是以蒽环类及紫杉类为基础的化疗方案<sup>[2]</sup>,但20%~30%的患者对这2种药物易产生耐药性,ABC或一般状况较差的患者常难以耐受其不良反应,且近50%的患者治疗后易复发、易转移。因此,人们一直尝试将更多的其他抗肿瘤药物用于ABC的治疗,替吉奥(S-1)就是其中之一。目前,替吉奥在日本已广泛用于胃癌、非小细胞肺癌<sup>[3]</sup>、结直肠癌<sup>[4]</sup>、胰腺癌<sup>[5]</sup>及头颈部肿瘤的治疗,在治疗乳腺癌的临床应用中也证实是安全有效的<sup>[6,7]</sup>。本文综述替吉奥的相关基础研究及近年来用于ABC治疗的部分临床研究报道。

### 1 替吉奥的构成及作用机制

2005年,替吉奥在日本被批准用于转移性乳腺癌的治疗<sup>[8]</sup>,它含有替加氟(FT)和2种生化修饰剂——吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西(OXO),按物质的量的比值以1:0.4:1组成。替吉奥的主要抗肿瘤成分为FT,具有优良的口服生物利用度,能在活体内转化为氟尿嘧啶(5-FU),半衰期长达12h。动物实验数据表明,FT的毒性只有5-FU的1/7~1/4,但是它的化疗指数却是5-FU的2倍<sup>[9]</sup>。CDHP能够抑制二氢嘧啶脱氢酶(DPD),阻止5-FU被降解,有助于长时间维持血液和肿瘤组织中5-FU的有效浓度。5-FU的磷酸化产物是造成胃肠道不良反应的主要原因,OXO能够特异性地抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断5-FU的磷酸化,从而减轻胃肠道不良反应<sup>[10]</sup>。替吉奥的不良反应较温和、易耐受,安全性高<sup>[6]</sup>,主要包括手足综合征、恶心、呕吐和腹泻。

### 2 替吉奥治疗ABC的临床疗效

#### 2.1 替吉奥单药治疗ABC的临床疗效 在日本进

**[基金项目]** 国家科技重大专项(No.2013ZX10002-010-007)

**[作者简介]** 郑婷,硕士研究生,研究方向:肿瘤免疫治疗及化疗相关研究. E-mail: 657739045@qq.com

**[通讯作者]** 钱其军,教授,主任医师,研究方向:肿瘤基因-病毒治疗和免疫治疗、循环肿瘤细胞研究. E-mail: qianqj@sino-gene.cn

行的一项Ⅱ期非盲法试验<sup>[11]</sup>评价了替吉奥对转移性乳腺癌的疗效和安全性。该试验共包括 108 例患者,她们接受以标准剂量方案给药的替吉奥治疗,治疗时间最长的为 6 个疗程。结果显示,完全缓解(CR)10 例,部分缓解(PR)35 例,有效率(RR)为 41.7%,1 年生存率 74.1%,中位存活时间为 872 d。Shien 等<sup>[12]</sup>用替吉奥治疗 ABC 患者 37 例,其中 PR 1 例、稳定(SD)2 例,中位疾病进展时间 84 d。Ito 等<sup>[10]</sup>一项最新的临床研究提示,替吉奥单药治疗一线化疗方案失败的 ABC,其有效率为 6%~42%。

卡培他滨作为另一种口服 5-FU 类药物,与多西紫杉醇联合被推荐为复发转移性乳腺癌的一线方案,国内外相关研究均证实了该方案的有效性<sup>[13]</sup>。而替吉奥与卡培他滨同为口服 5-FU 类药物,但它们的药理作用和毒副作用是有区别的。国外一项关于卡培他滨和替吉奥在转移性胃癌中的应用的Ⅱ期临床试验<sup>[14]</sup>结果显示,两者临床效果没有明显差异,但使用卡培他滨的患者更易发生手足综合征和口角炎。

JBCRN 04-1 试验<sup>[15]</sup>研究了应用替吉奥治疗卡培他滨耐药的转移性乳腺癌患者的疗效。结果显示,有效率 27.8%,中位生存期(mOS)19.2 个月,中位疾病进展时间(mTTP)6.2 个月。最常见的不良反应有:手足综合征、恶心,发生率仅 15%,说明替吉奥用于治疗卡培他滨耐药的乳腺癌疗效好、安全性高。2013 年美国临床肿瘤学会(ASCO)公布的一项随机多中心的Ⅱ期研究 JBCRN 05 试验,进一步评估了替吉奥和卡培他滨治疗 ABC 的疗效和安全性。随机分配的 65 例转移性乳腺癌患者接受替吉奥胶囊(40~60 mg, bid, d1-d28, q6w)单药治疗,与 71 例卡培他滨组进行对比,结果显示,中位无疾病进展生存时间(mPFS):卡培他滨组 1.4 年、替吉奥组 1.3 年( $P=0.5$ ),有效率:卡培他滨组 24.0%、替吉奥组 23.1%( $P=0.938$ ),差异均无统计学意义。而手足综合征的发生率,卡培他滨组(25.4%)显著高于替吉奥组(10.8%), $P=0.029$ 。由此可见,替吉奥治疗转移性或复发性乳腺癌的疗效与卡培他滨基本相同,两者都表现出较好的疗效。

2014 年,ASCO 公布了 SELECT BC 试验<sup>[16]</sup>研究结果,该研究将 618 例转移性乳腺癌患者随机分为 2 组:替吉奥组(309 例,40~60 mg, bid, d1-d28, q6w)和标准化疗紫杉醇组(309 例,多西他赛 60~75 mg/m<sup>2</sup>, iv gtt, q3w 或紫杉醇 80~100 mg/m<sup>2</sup>, iv gtt, qw 或紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>, iv gtt, q3w)。治疗进入第 34.6 个月时,中期随访结果显

示,mOS:紫杉醇组 37.2 个月、替吉奥组 35 个月(HR:1.05;95% CI:0.86~1.27,  $P=0.015$ );中位治疗失败时间(mTTF):紫杉醇组 8.9 个月、替吉奥组 8.0 个月(HR:1.10;95% CI:0.93~1.30,  $P=0.022$ )。不良反应方面,替吉奥组患者的腹泻、黏膜炎、恶心发生率较高,紫杉醇组的水肿、周围神经病变、关节痛、变态反应、疲劳和脱发等发生率较高。研究结果表明,替吉奥在转移性乳腺癌的一线化疗中,总生存期不逊于紫杉醇,且安全方便、毒性温和。Nohara 等<sup>[17]</sup>和 Yamamoto 等<sup>[18]</sup>的研究进一步证实了替吉奥单药作为一线方案或解救措施治疗 ABC 疗效肯定,值得推广应用。

自替吉奥上市以来,就不断有研究者尝试将之用于 ABC 的治疗,并报道了很多疗效显著的病例<sup>[19-26]</sup>。Kobayashi 等<sup>[17]</sup>报道 1 例 65 岁老年女性,左乳腺癌(pT3N1M0,ⅢA 期),术后接受 1 个疗程标准的 5-FU+表阿霉素+环磷酰胺(FEC)方案化疗后出现败血症,6 个疗程紫杉醇(PTX)方案后出现间质性肺炎,后切口皮肤发现转移,给予 8 个月替吉奥单药口服及手术切除转移区域后,疗效评价为 CR。Tazawa 等<sup>[20]</sup>报道 1 例诊断为乳腺癌的 50 岁妇女,术后 8 个月出现肺转移,给予蒽环类及紫杉醇类药物治疗失败,改为口服替吉奥 80 mg/d,以连续口服 21 d、停药 14 d 为 1 个周期,3 个周期后行 CT 检查,发现肺部病症消失,且治疗过程中的不良反应均较温和,14 个周期后疗效评估为 CR。Yoshida 等<sup>[21]</sup>报道 1 例 53 岁中年女性,乳腺癌伴胸壁、肝、淋巴结转移,接受表柔比星+FEC、PTX、芳香化酶抑制剂治疗后病情进展,开始口服替吉奥单药化疗(80 mg/d, bid, d1-d28, q6w),6 个月后肝脏转移灶消失且胸水减少,治疗过程中无严重不良反应,患者保持良好的生活质量。

Takeyama 等<sup>[22]</sup>报道 1 例乳腺癌伴骨转移患者,接受放疗和 FEC+5-FU+甲氨喋呤(CMF)方案化疗后 2 年,同一部位出现复发转移(NCC-ST-439 升高),给予替吉奥 100 mg/d,口服 3 个月后,NCC-ST-439 水平持续 20 个月保持在正常范围。

**2.2 替吉奥联合靶向治疗 ABC 的临床疗效** 近年来研究表明<sup>[27-30]</sup>,替吉奥联合曲妥珠单抗作为 ABC 的一线方案获得了鼓舞人心的疗效,安全性高、患者易耐受。Ishida 等<sup>[27]</sup>报道了一例 54 岁妇女,左乳腺癌ⅢA 期,乳房切除术后接受表柔比星+FEC+PTX 化疗,病情未能控制,术后 10 个月发现肝脏多发转移,癌胚抗原(CEA)升高,改为替吉奥+曲妥珠单抗治疗,2 个疗程后 CEA 恢复正常,5 个疗程

后肝脏转移灶消失,15个月后疗效评价为CR。Takashima等<sup>[28]</sup>的一项Ⅱ期临床试验评估了Herb-2阳性的转移性乳腺癌患者一线使用替吉奥+曲妥珠单抗的治疗效果。28例Herb-2阳性的ABC患者接受了平均3.5个周期替吉奥(80 mg/d, d1-d28, q6w)+曲妥珠单抗(2 mg/kg, qw)治疗,结果显示,有效率达53.6%,临床受益率75%,疾病无进展时间为30周。替吉奥联合曲妥珠单抗可推荐作为此类患者的标准治疗方案,具有良好的应用前景。

### 3 结语

替吉奥作为替加氟的一种增效减毒的改良制剂,除用于消化系统肿瘤外,已开始尝试用于ABC的治疗,目前开展了许多临床研究,也有很多有效的病例报道。综合来看,替吉奥治疗复发、转移性乳腺癌的疗效较好、耐受性好、不良反应轻、患者生活质量高。不过,鉴于ABC已有比较规范和被认可的治疗方案可供选择,而替吉奥用于ABC的治疗仍处于探索阶段,尚需更多大规模样本的临床研究以证实其疗效。至于替吉奥用于ABC治疗时的具体方案,如持续用药时间、间隔休息时间,以及与其他化疗或靶向药物联用的具体用药方案,则亟待今后进行更多的研究和确认。

### 【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al*. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.  
[2] 郭晓敏,章焯,朱为民,等.培美曲塞联合顺铂治疗晚期乳腺癌的疗效观察[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(2):159-160.  
[3] 汪进良,焦顺昌.替吉奥用于非小细胞肺癌治疗的研究及展望[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(36):2582-2585.  
[4] Muro K, Boku N, Shimada Y, *et al*. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study) [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9):853-860.  
[5] Ueno H, Okusaka T, Furuse J, *et al*. Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GSTherapy) in patients with metastatic pancreatic cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8):953-958.  
[6] Saito Y, Oshitanai R, Terao M, *et al*. Post-marketing safety evaluation of S-1 in patients with inoperable or recurrent breast cancer: especially in patients treated with S-1 + trastuzumab [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(9):1051-1058.  
[7] Yamamoto Y, Nishimura R, Tanigawa T, *et al*. Efficacy and safety of TS-1 monotherapy for advanced/metastatic breast cancer — an observational study by the Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group (KBCCG) [J]. *GanTo Kagaku Ryo-ho*, 2014, 41(10):1221-1225.

[8] 马培奇.抗肿瘤新药替吉奥研究进展[J]. *中国医药导刊*, 2007, 9(6):499-502.  
[9] Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral-prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review [J]. *Oncologist*, 2002, 7(4):288-323.  
[10] Ito Y, Osaki Y, Tokudome N, *et al*. Efficacy of S-1 in heavily-pretreated patients with metastatic breast cancer: cross-resistance to capecitabine [J]. *Breast Cancer*, 2009, 16(2):126.  
[11] Saeki T, Takashima S, Sano M, *et al*. A phase II study of S-1 in patients with metastatic breast cancer — a Japanese trial by the S-1 Cooperative Study Group, Breast Cancer Working Group [J]. *Breast Cancer*, 2004, 11(2):194-202.  
[12] Shien T, Shimizu C, Akashi-Tanaka S, *et al*. Clinical efficacy of S-1 in pretreated metastatic breast cancer patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(3):172-175.  
[13] Vici P, Giotta F, Di Lauro L, *et al*. A multicenter phase II randomized trial of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel/capecitabine as first-line treatment for advanced breast cancer: a gruppo oncologico Italia meridionale study [J]. *Oncology*, 2011, 81(3-4):230-236.  
[14] Lee JL, Kang YK, Kang HJ, *et al*. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(4):584-590.  
[15] Yamamoto D, Iwase S, Yoshida H, *et al*. Efficacy of S-1 in patients with capecitabine-resistant breast cancer — Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 04-1 trial [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9):3827-3831.  
[16] Mukai H, Takashima T, Hozumi Y, *et al*. Randomized study of taxane versus TS-1 in women with metastatic or recurrent breast cancer (SELECT BC) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(8):811-814.  
[17] Nohara T, Iwamoto M, Sumiyoshi K, *et al*. Examination of the clinical usefulness of TS-1 in locally recurrent breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(4):669-672.  
[18] Yamamoto Y, Nishimura R, Tanigawa T, *et al*. Efficacy and safety of TS-1 monotherapy for advanced/metastatic breast cancer — an observational study by the Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group (KBCCG) [J]. *GanTo Kagaku Ryo-ho*, 2014, 41(10):1221-1225.  
[19] Kobayashi Y, Kadoya T, Kanno E, *et al*. A resected case of complete response after treatment with S-1 for recurrent squamous cell carcinoma component of the breast [J]. *GanTo Kagaku Ryo-ho*, 2012, 39(9):1403-1406.  
[20] Tazawa K, Tsuchiya Y, Shinbo M, *et al*. Effective chemotherapy with S-1 alone in a patient with lung metastases of breast cancer [J]. *GanTo Kagaku Ryo-ho*, 2011, 38(3):423-425.  
[21] Yoshida H, Yamamoto D, Kanematsu S, *et al*. A case of multi-drug resistant breast cancer with liver metastasis treated effectively by S-1 monotherapy [J]. *GanTo Kagaku Ryo-ho*, 2010, 37(13):2901-2903.  
[22] Takeyama H, Kyoda S, Yamashita A, *et al*. A case of repeat-

- ed bone metastases of breast carcinoma successfully treated by S-1 chemotherapy [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2011, 38 (11):1873-1875.
- [23] Mori T, Yoshimura G, Ito D, *et al.* Three cases effectively treated with S-1 therapy for liver metastasis of breast cancer in long term [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2011, 38 (9):1495-1498.
- [24] Kubo H, Kijima D, Tada K, *et al.* A case of anthracycline- and taxane-resistant recurrent advanced breast cancer successfully treated with S-1 monotherapy [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2010, 37 (7):1325-1327.
- [25] Kato M, Kitayama J, Yamaguchi H, *et al.* Three cases of metastatic breast cancer effectively treated with S-1 therapy [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2010, 37 (5):903-906.
- [26] Aoyagi H, Kaneko J, Makinose T, *et al.* A case of stage IV breast cancer responding to S-1 therapy after FEC and PTX therapies [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2009, 36 (12):2474-2476.
- [27] Takashima T, Nakayama T, Yoshidome K, *et al.* Phase II study of s-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34:3583-3588.
- [28] Ishida K. A case of recurrent breast cancer with liver metastases showing good response to combination therapy with S-1 plus trastuzumab [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2013, 40 (10):1385-1387.
- [29] Nakayama T, Morita S, Takashima T, *et al.* Phase I study of S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31 (9):3035-3039.
- [30] Tokugawa T, Kobayashi A, Okubo K, *et al.* A patient with multiple skin metastases from breast cancer responding to S-1 effectively under treatment with trastuzumab [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2009, 36 (4):679-682.
- [收稿日期] 2015-02-09 [修回日期] 2015-06-04  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 556 页)

**3.2 流动相的选择** 根据文献[8,9]报道,选用 A. 乙腈-1.0% 醋酸(16:84)、B. 甲醇-0.5% 甲酸(40:60)、C. 甲醇、D. 甲醇-0.5% 甲酸(50:50),4 种流动相进样,记录色谱图。结果显示,以 A 为流动相时,未分离出迷迭香酸特定峰;以 B 为流动相时,分离效果不佳,出现拖尾峰并且保留时间长;以 C 为流动相时,分离效果不佳但保留时间适宜;以 D 为流动相时,分离良好并有适宜的保留时间。因此,确定以甲醇-0.5% 甲酸(50:50)为本实验的流动相。迷迭香酸为酚酸类化合物,流动相 pH 值对峰形影响较大,甲酸含量在 0.5% 时,色谱峰形较好。如果流动相中不添加有机酸则峰形不对称,且酚酸类化合物在有机溶剂占流动相体积 1/2 时,分离效果更好,并有适宜的保留时间。

实验结果显示,本方法操作简便、快捷,结果准确、可靠,可用于消冗胶囊含量的质量控制。

## 【参考文献】

[1] 南京中医药大学, *中药大辞典* [M]. 上海:上海科技出版社,

2014:1827.

- [2] 梁杰康,张琳,严晓明,等.采用 HPLC-ESI-MS/MS 测定夏枯草的主要化学成分[J]. *中国中医学报*, 2013, 11 (14):153-154.
- [3] 刘伟,丁海杰. HPLC 测定夏枯草中熊果酸、齐墩果酸、迷迭香酸的含量[J]. *中成药*, 2008, 30 (4):577-579.
- [4] 刘伟,丁海杰,孙曙光,等.夏枯草 HPLC 指纹图谱的研究[J]. *中草药*, 2008, 39 (2):272-274.
- [5] 郭兴辉,刘伟. HPLC 法测定夏枯草中咖啡酸的含量[J]. *中国药事*, 2010, 24 (2):166-167.
- [6] 邢志霞,崔燕兵,赵喜兰,等.毛细管胶束电动色谱法测定夏枯草中齐墩果酸、熊果酸含量[J]. *药品鉴定*, 2009, 16 (24):47.
- [7] 林丽美,许招懂,姚江雄,等.夏枯草中异迷迭香酸苷和迷迭香酸的含量测定[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47 (15):1204-1207.
- [8] 许招懂,王智民,刘菊妍,等.夏枯草中异迷迭香酸苷 TLC 鉴别和 HPLC 含量测定[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (21):106-108.
- [9] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典 2010 年版一部* [S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:236.

[收稿日期] 2014-11-25 [修回日期] 2015-04-03

[本文编辑] 李睿旻