

多西他赛联合顺铂治疗晚期乳腺癌临床观察

孙惠娟, 秦凤展, 郑荣生, 汪子书, 王洪亚, 刘铁成

[摘要]目的: 观察多西他赛联合顺铂治疗晚期乳腺癌的近期疗效与不良反应。方法: 47例晚期乳腺癌患者应用多西他赛 70 mg/m² 静脉滴注 1 h 第 1 天, 用药前 24 h 口服地塞米松 7.5 mg 每天 2 次, 连用 3 天; 顺铂 25~30 mg/m² 静脉滴注, 第 1~4 天, 每 21 天为 1 周期。结果: 完全缓解 5 例, 部分缓解 29 例, 总有效率 72.3%。不良反应主要为中性粒细胞减少、恶心、呕吐等。结论: 多西他赛与顺铂联用治疗晚期乳腺癌疗效显著、耐受性好。

[关键词] 乳腺癌; 肿瘤; 药物疗法; 联合; 多西他赛; 顺铂

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 R 730.53 [文献标识码] A

Docetaxel combined with cisplatin for treatment of advanced breast cancer

SUN Huí juan, QIN Feng zhan, ZHENG Rong sheng, WANG Zi shu, WANG Hong ya, LIU Tie cheng

(Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical response and side effect of docetaxel combined with cisplatin in treatment of advanced breast cancer. Methods: All the patients were administered docetaxel 70 mg/m² iv drip d₁ and dexamethasone 7.5 mg bid d₁-3 twenty-four hours before chemotherapy. Cisplatin 25-30 mg/m² was given iv drip d₁-3 every 3 weeks as a cycle. Results: Five cases presented complete remission (CR), and 29 cases partial remission (PR). The total response rate (PR+CR) was 72.3%. The main toxicity was neutropenia, nausea and vomiting. Conclusions: The regimen of docetaxel combined with cisplatin has significant antitumor activity for patients with advanced breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; neoplasms; drug therapy; combination; docetaxel; cisplatin

乳腺癌是女性较常见的恶性肿瘤, 发病率有逐年增加趋势。随着医疗技术的发展及新的抗肿瘤药物的出现, 乳腺癌的治疗效果不断提高。对术后复发转移的晚期乳腺癌患者, 采用以化疗为主的综合治疗仍是最佳选择, 尤其紫杉类药物的问世, 使乳腺癌化疗疗效获得明显提高。2002年 7 月~2005 年 6 月, 我科应用多西他赛 (docetaxel) 与顺铂联合治疗晚期乳腺癌 47 例, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 47 例均为乳腺癌根治术后复发转移的晚期乳腺癌患者, 其中浸润性导管癌 34 例 (72.3%), 单纯癌 5 例 (10.7%), 硬癌 4 例 (8.5%), 髓样癌、腺癌及乳头状癌各 1 例 (2.1%)。肺转移 28 例 (合并胸腔积液 6 例), 肝转移 15 例, 锁骨上淋巴结转移 7 例, 胸壁复发 3 例, 骨转移 11 例, 脑转移 2 例, 对侧乳房转移 1 例。每位患者至少具有一个直径 1 cm 以上的可测量病灶。年龄 34~72 岁, Karnofsky 评分 ≥ 60 分。有 41 例曾接受过含蒽醌类方案化疗, 3 例曾接受以紫杉醇为主的方案化

疗。入组前血液学检查白细胞和血小板均正常, 转氨酶及胆红素 ≤ 正常值 × 1.5, 肾功能正常。

1.2 治疗方法 多西他赛 70 mg/m² 加入 5% 葡萄糖 250 ml 或 0.9% 生理盐水 250 ml 静脉滴注 1 h 第 1 天; 顺铂 25~30 mg/m² 加入 0.9% 生理盐水 500 ml 静脉滴注, 第 1~4 天, 每 21 天为 1 周期。多西他赛应用前需行预处理: 地塞米松 7.5 mg 口服, 每天 2 次, 化疗前 1 天开始, 连用 3 天; 次日于多西他赛开始前服用。多西他赛输注前及输注后 5 min、15 min、30 min、60 min 各测血压 1 次。

1.3 疗效评价 按照 WHO 标准评价近期客观疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD), CR+PR 为有效。不良反应按照 WHO 制定的抗癌药物毒性反应评定标准评价, 分为 0~IV 级。

2 结果

2.1 近期疗效 47 例均可评价疗效及毒副反应, 每位患者接受多西他赛加顺铂化疗 2~4 周期, 共 136 周期。CR 5 例 (10.6%), PR 29 例 (61.7%), CR+PR 34 例, 总有效率 72.3%。尤其对肝转移疗效明显, 15 例肝转移 7 例达 PR, 11 例骨转移中有 8 例骨痛明显缓解, 除 3 例进展外, 其余患者生活质量均有不同程度提高。

2.2 不良反应 主要表现为中性粒细胞减少、恶

心、呕吐等(见表 1)。

表 1 本组多西他赛联合顺铂治疗副作用的发生率 (n=47)

毒副反应	0	I	II	III	IV	发生率 (%)
白细胞减少	4	18	14	9	2	91.5
血红蛋白降低	8	27	8	3	1	83.0
血小板下降	35	8	3	1	0	25.5
恶心、呕吐	5	15	22	5	0	93.6
脱发	11	18	14	4	0	76.6
腹泻	43	3	1	0	0	8.5
皮肤毒性	42	5	0	0	0	10.6
发热	44	2	0	1	0	6.4
肝功能损害	37	9	1	0	0	21.3
神经肌肉毒性	43	4	0	0	0	8.5
过敏反应	45	2	0	0	0	4.3
液体潴留	46	1	0	0	0	2.1

3 讨论

多西他赛是新一代半合成紫杉类抗癌药物,对复发性乳腺癌、非小细胞肺癌及卵巢癌等具有显著疗效。其作用机制与紫杉醇相同,主要是促进微管蛋白装配成微管,抑制微管解聚,从而导致微管束排列异常,形成稳定的非功能性的星状体微管束,破坏细胞的有丝分裂,对肿瘤细胞产生抑制和杀伤作用,属细胞周期特异性药物。多西他赛稳定微管作用比紫杉醇大 2 倍,体外试验显示有 29 种肿瘤对此药比对紫杉醇更敏感^[1],且紫杉醇过敏反应发生率相对偏高,所采取的预处理措施较复杂,在某种程度上限制了其使用,所以多西他赛在临床应用日益广泛。该药对蒽醌类耐药的晚期复治性乳腺癌有较好疗效,是因其不易被多药耐药蛋白(MRP)转运,对表达 MRP 的人类肿瘤具有抗癌活性^[2],与其它药物尤其是蒽醌类抗肿瘤药很少产生交叉耐药^[3]。欧洲学者研究,多西他赛单药对蒽醌类耐药的晚期乳腺癌有效率为 55.9%,对蒽醌类抗拒的有效率为 46.3%。本组 87.2% 患者曾使用过含蒽醌类药物化疗,有效率为 72.3%,与张冬梅报道的结果近似,有效率 77.3%。有学者^[4]认为应用多西他赛每周给药一次方案能增加药物与肿瘤细胞的接触时间和频率,可获得更好的疗效和药物耐受性,有待于进一步对比观察。

本组的血液学毒性反应主要为白细胞减少(91.5%),多为 I~II 级(68.1%),III~IV 级较少(23.4%),经服用参芪片、利血生等药物或加用 G-

CSF 后均在 3 周内恢复正常,未出现严重感染。血红蛋白下降发生率亦偏高(83.0%),但程度大多较轻。血小板减少程度较轻(25.5%)。其他不良反应如恶心呕吐、脱发等发生率虽较高,大多在 I~II 级,胃肠道反应可能主要与顺铂有关。有 4 例用药后出现腹泻,予诺氟沙星、洛哌丁胺口服后好转。皮肤毒性 5 例,均为 I 级,表现为上肢或小腿皮肤红色斑点状皮疹或脱屑,未予处理,2~3 天后自行消退。神经肌肉症状主要表现为轻度肢端麻木,肌肉关节酸痛,一般在用药后 2~4 天出现,本组有 4 例,可能系多西他赛对神经微管的毒性所致^[5],亦不排除顺铂引起的神经毒性。肝功能损害 10 例(21.2%),表现为轻度转氨酶升高,保肝治疗后很快降至正常。由于抗过敏药物提前应用,仅 2 例出现轻度过敏反应,无血压下降、支气管痉挛、呼吸困难等严重过敏事件发生。

需要提醒的是要掌握多西他赛的滴速,开始 10 min 内宜慢,20 滴/分左右,观察无不良反应则可将滴速调至 50~60 滴/分,1 h 内输完,以利于严重过敏反应的救治。液体潴留发生较少且轻(2.1%),仅 1 例表现为下肢 I 度水肿,与本组多西他赛累积剂量大多不超过 400 mg/m² 及用药前口服地塞米松有关。化疗过程中应先用多西他赛后用顺铂,否则会使多西他赛从肾脏排泄减少,导致其在体内蓄积时间延长,毒性增加^[6]。综上所述,多西他赛与顺铂联合是治疗复发性晚期乳腺癌疗效较好、毒性较低、耐受性好的一线化疗方案,且国产多西他赛价格明显低于进口的多西他赛,故该方案值得在临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 陈惠祯,谭道彩,吴绪峰主编.现代妇科肿瘤治疗学[M].武汉:湖北科学技术出版社,1998:237-415
- [2] 李 瑛,石延章,赵卫红.泰素帝诱导人肺癌细胞凋亡的实验研究[J].中华肿瘤杂志,2000,22(3):208-211
- [3] 周际昌主编.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003:347-348
- [4] Vanhoef U, Cao S, Harstrik A, et al. Comparative antitumor efficacy of docetaxel and paclitaxel in nude mice bearing human tumor xenografts that overexpress the multidrug resistance protein (MRP) [J]. Ann Oncol, 1997, 8(12): 1 221-1 228
- [5] Holmes FA, Veley V, Thegn RL, et al. Phase III trial of Taxol in metastatic breast cancer refractory to multiple prior treatment [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1993, 12(1): 94
- [6] Bustein HJ, Manojia J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(6): 1 212-1 219