



多西他赛联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的疗效观察

钱 静

江苏省苏州市吴江区第一人民医院肿瘤内科

【摘要】目的 探讨多西他赛联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选择2015年1月至2016年12月,我院收治的转移性乳腺癌患者26例作为研究对象,采用多西他赛联合长春瑞滨静脉滴注治疗,治疗2个疗程后,观察患者的化疗后有效率,并对所有患者进行随访,统计12个月内患者的生存率情况。**结果** 本组26例患者均完成3个周期以上的化疗,23例患者因骨髓抑制而延长治疗,5例患者CR,13例患者PR,3例患者SD,5例患者PD,RR为69.2%。随访12月,1年生存率53.8%。治疗过程中的毒副反应有骨髓抑制、脱发、静脉炎等,均为可逆性不良反应,未观察到心脏毒性等其他化疗毒副反应。**结论** 多西他赛联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌疗效明显,能够有效提高患者近期生存率。

【关键词】 多西他赛; 长春瑞滨; 转移; 乳腺癌; 生存率

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2017) 05-072-02

乳腺癌是一种严重影响妇女健康的恶性肿瘤,世界卫生组织报道,全球每年乳腺癌患者高达120~140万之多,其中约有40万患者死于该病^[1]。乳腺癌治疗方式有手术切除、放疗、化疗等,但是对于转移性乳腺癌的患者多已经失去手术机会,采用药物化疗为主,以控制肿瘤达到减轻症状生活质量或延长生存时间的目的。本次研究主要探讨多西他赛联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌的临床疗效,旨在为转移性乳腺癌探索一种安全有效的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2016年12月,我院收治的经病理学和影像学诊断的转移乳腺癌患者26例作为研究对象,年龄39~64岁,中位年龄48岁。既往行乳腺癌改良根治术18例,根治术8例。浸润性导管癌22例,浸润性小叶癌4例。术后行蒽环类化疗方案17例,CMF化疗方案4例,未行化疗者5例。绝经前17例,绝经后9例。肺转移15例,肝转移8例,胸壁复发4例,骨转移10例。1个部位转移10例,2个部位转移11例,3个以上部位转移5例。化疗前KPS评分 ≥ 70 分,肝肾功能正常。

1.2 治疗方法

多西他赛25mg/m²静脉点滴,第1天、第8天和第15天给药,常规脱敏预处理;长春瑞滨20mg/m²静脉点滴,第1天和第8天给药,每3周为1个周期。每2周期化疗结束休息2周,至少应用3个周期。骨转移患者同时给予双磷酸盐治疗。期间注意观察患者生命体征,定期复查肝肾功能等。

1.3 评估标准

疗效按照WHO抗癌药物疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),总有效率(RR)=CR+PR。

2 结果

2.1 近期疗效

本组26例患者均完成3个周期以上的化疗,总治疗117个周期,平均4.5个周期,23例(88.5%)患者因骨髓抑制而延长治疗,近期疗效见表1。中位缓解期7个月(5~28个月),随访12月,死亡12例,生存14例,1年生存率53.8%。

表1: 临床近期疗效 (n=26, %)

临床疗效	CR	PR	SD	PD	RR
例数	5	13	3	5	18
百分比	19.2	50.0	11.5	19.2	69.2

2.2 不良反应

本组26例患者治疗过程中的毒副反应有骨髓抑制、脱发、静脉炎等,均为可逆性不良反应,未观察到心脏毒性等其他化疗毒副反应。

3 讨论

乳腺癌是对化疗药物较敏感的恶性肿瘤之一,对晚期转移的患者采用化疗为主的综合治疗是目前公认的治疗方案,治疗原则是控制疾病进展,改善患者生活质量,延长患者生存时间。多西他赛和长春瑞滨均已被证实对乳腺癌有较好的疗效,已被列为乳腺癌化疗的一线药物。

多西他赛是新一代半合成紫杉类抗癌药物,其作用机制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。作为单药应用,多西他赛有令人满意的临床疗效,对既往未接受过化疗的转移性乳腺癌的有效率为47.9%~60.5%;对既往接受过化疗的转移性乳腺癌的有效率为49.2%^[2];对蒽环类耐药的晚期乳腺癌有效率为57%^[3]。而长春瑞滨与多西他赛的作用相反,通过阻止微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,使细胞分裂停止于M期,也属于细胞周期特异性药物。由于其独特地抑制微管蛋白聚合的作用机制,该药对乳腺癌的疗效较好,并且与蒽环类和紫杉醇类无交叉耐药,其作为目前治疗复发转移性乳腺癌的有效药物之一,一线单药有效率为40%~60%^[4]。本组结果提示,多西他赛加长春瑞滨联合化疗方案治疗转移性乳腺癌取得良好的疗效,总有效率为69.2%,尤其对于蒽环类失败的复发转移乳腺癌,显示出联合治疗的优势。

对于给药方式,长春瑞滨联合化疗通常每次为20mg/m²,1次/周,连用2次为1个周期;而对于多西他赛,国内外多采用3周给药1次(75mg/m²)方案,其IV度粒细胞减少的发生率>50%。近年来有学者认为应用多西他赛每周给药1次方案不仅能增加药物与肿瘤细胞的接触时间和频率,能获得更好的疗效和药物耐受性,而且化疗毒副反应明显减轻,IV度粒细胞减少的发生率<20%^[5]。多西他赛的实际剂量为每周25mg/m²,疗效和中位生存期与国外研究报道相似,且血液学毒性的发生率较低,IV度粒细胞减少的发生率为7.7%,明显低于常规的多西他赛每3周方案。且给予升白药物均可在1周内恢复正常,提示多西他赛每周给药可明显减低患者的骨髓毒性。所有患者均发生不同程度脱发,III度脱发占46.2%(12/26);胃肠道反应较轻,多见于I~II度,化疗过程中均未使用止吐药。长春瑞滨引起的静脉炎发生率为46.2%(12/26),III度以上仅为1例,常规给予喜疗妥外用,疼痛感明显减轻,未发生溃疡及坏死。其他化疗毒副反应均较轻,患者具有较好耐受性。

多西他赛加长春瑞滨联合化疗方案治疗晚期转移性乳腺癌有较好疗效,且毒副反应较轻,多数患者可以耐受,通过加强临床预防处理措施,该方案安全可行,尤其适合对蒽环类药物耐药患者的治疗。

(下转第74页)



地榆升白片、利血生^[4]及重组人粒细胞刺激因子^[5]。地榆升白片主要通过所含的地榆甙、大黄酚等活性成分,促进骨髓造血微循环及造血干细胞增殖分化达到升粒细胞的作用。利血生可促进细胞氧化还原,临床中常用于对症治疗各种原因导致的再生障碍性贫血、白细胞减少症等。重组人粒细胞刺激因子可促进骨髓粒细胞前体分化、增殖和释放,并能增强成熟中性粒细胞的功能,升高外周白细胞,是治疗粒细胞减少症的主要措施。

患者入院后先给予口服升白细胞药利血生片、地榆升白片,效果不佳。后给予加用皮下注射重组人粒细胞刺激因子。3天后复查血常规,白细胞和中性粒细胞数均明显升高,且高于正常水平。停用3天后再次复测,白细胞迅速下降至正常,中性粒细胞数下降至正常水平以下。说明重组人粒细胞刺激因子具有良好的升白细胞的作用,与一般升白药相比可显著缩短白细胞恢复正常的时间。但其皮下注射半衰期仅为5h左右,因此作用时间较短,停药后白细胞和中性粒细胞会迅速下降。重组人粒细胞刺激因子作为粒细胞减少的强化治疗,仅在口服升白细胞药物治疗不佳或病情加重(粒细胞缺乏可能)时使用,当中性粒细胞数增加到 $5 \times 10^9/L$ 以上时,在继续观察症状的同时,应减少给药量或终止给药。

3.3 糖皮质激素的使用

甲状腺危象时,可采用糖皮质激素^[6],可抑制周围组织对甲状腺激素的反应,从而抑制周围组织将 T_4 转化为 T_3 ,可改善甲亢危象患者的病情;同时甲亢危象可能诱发肾上腺皮质功能减退,可适当进行外源性补充,可采用氢化可的松100-300mg 静滴。糖皮质激素还可促进骨髓中性粒细胞向外周释放,使外周血中性粒细胞升高,因此甲亢伴粒细胞缺乏患者联合使用糖皮质激素临床疗效好。在使用糖皮质激素应注意:(1)不首先使用;(2)监测不良反应如水钠潴留;(3)甲状腺危象解除后应及时停药,减少对丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用。本次使用奥美拉唑预防糖皮质激素引起的应激性溃疡,而参照2015版《应激性溃疡防治专家建议》的有关需药物预防的

危险因素^[7]:大剂量使用糖皮质激素($> \text{氢化可的松 } 250\text{mg/d}$),患者氢化可的松用量为50mg/d,且无应激源与其他危险因素及应用奥美拉唑的临床症状,其使用奥美拉唑预防应激性溃疡的合理性有待于商榷。药师建议临床上对于使用糖皮质激素的患者,应进行应激性溃疡高危因素风险评估,再考虑是否使用药物预防,以避免此类药物的滥用。

4 小结

目前针对甲亢的治疗主要有3种方式:抗甲状腺药物、 ^{131}I 治疗、甲状腺次全切除手术。本文为一例甲亢 ^{131}I 治疗后复发并伴粒细胞减少的病例,医生抗甲亢的同时予以升白细胞治疗。由于患者白细胞减少并对甲巯咪唑过敏,不能给予传统抗甲状腺激素药物(甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶),而选用“碳酸锂+索他洛尔”方案,抗甲状腺激素同时减慢心率改善症状。在升白细胞治疗过程中,口服升白药(利血生+地榆升白片)效果不佳。为防止粒细胞缺乏和感染的发生,及时优化治疗方案,加用重组人粒细胞刺激因子,效果显著。

参考文献:

- [1] 史艳明. 甲状腺功能亢进合并白细胞减少临床特征与转归分析. 当代医学 [J]. 2015, 21(33):55-56.
- [2] 徐艳, 高燕玲, 孙枫. Graves病合并白细胞减少的临床分析. 中国全科医学 [J]. 2011, 14(6c):2075-2077.
- [3] 邹大进, 李娟. 甲状腺功能亢进症伴粒细胞减少的诊断与处理. 中国实用内科杂志. 2006, (09):645-646.
- [4] 尚彩芹. 地榆升白片与利血生片. 中国全科医学 [J]. 2011, 14(6c):2075-2077.
- [5] 周燕萍, 杨晓荣, 白海燕, 任燕, 谭媛. rhG-CSF治疗不同白细胞减少症的疗效与机制. 当代医学 [J]. 2016, 44(12):1762-1765.
- [6] 吴晓飞. 甲亢危象的诊断与治疗. 中华全科医学 [J]. 2014, 12(11):1712-1713.
- [7] 柏愚, 李延青, 任旭, 李兆申. 应激性溃疡防治专家建议(2015版). 中华医学杂志 [J]. 2015, 95(20):1555-1557.

(上接第71页)

我们对化疗之后的患者进行了统计发现观察组和对照组患者在白细胞的减少方面数据的差异具有统计学意义,观察组白细胞减少发生的几率是43.3%,对照组白细胞减少发生的几率是17.6%,所以说对照组明显高于观察组^[4]。

3 讨论

局部晚期鼻咽癌患者在进行治疗的时候单纯进行放疗治疗的效果并不是很理想,这主要是因为癌细胞在很大程度上发生了转移,所以说采用这种治疗的方法的治疗效果有限。因此,在对局部晚期鼻咽癌患者进行治疗的时候可以采用化疗联合放疗的治疗方法,这样可以在一定程度上缓解患者的病痛,并且在安全性上并没有很明显的差别,这样患者生存的几率会大幅度提升,但是我们在进行随访的时候时间有限,患者

后续的身体情况我们并不了解,所以还要进行进一步研究。

参考文献:

- [1] 翟小明, 王建平, 张军宁等. 局部晚期鼻咽癌化疗联合放疗的疗效分析 [J]. 苏州大学学报(医学版), 2008, 28(4):625-627.
- [2] 唐秋, 胡巧英, 朴永锋等. 不同方式治疗87例鼻咽癌放疗后肺转移患者的疗效分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(3):218-222.
- [3] 潘荣强, 孙永红, 文世民等. 复发鼻咽癌再程造形放疗联合周剂量奈达铂化疗的临床疗效分析 [J]. 癌症进展, 2013, 11(1):85-88.
- [4] 卢志平, 程金建, 葛艳蓉等. 适形放疗联合奈达铂每周治疗晚期鼻咽癌疗效分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(4):651-653.

(上接第72页)

参考文献:

- [1] 姚亮, 王万富, 田富国等. 多西他赛与长春瑞滨联合洛铂治疗复发转移乳腺癌临床对比研究 [J]. 中国基层医药, 2016, 23(16):2421-2424.
- [2] 郭世玉. 多西他赛联合吉西他滨治疗术后复发转移性乳腺癌疗效观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015(5):393-395.
- [3] A Ameri, B Shahrad, A Fazlalizadeh, ...et al. Vinorelbine

and Docetaxel Combination as the First Line Treatment in Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of a Multi-centric Phase II Trial in Iran [J]. Reports of Radiotherapy & Oncology, 2013, 1 (2):51-57.

[4] 杨勇, 姜玉秋. 多西他赛联合卡铂治疗乳腺癌的有效性评定 [J]. 中国处方药, 2017, 15(05):72-73

[5] 徐赞, 张成辉, 郭钰等. 乳腺癌患者应用多西他赛与长春瑞滨治疗的效果分析 [J]. 中外女性健康研究, 2015(1):186.