维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)06 - 0873 - 05

表阿霉素联合紫杉醇密集化疗治疗晚期乳腺癌的临床研究

曾晓华,周洪伟,王继见,余永康,印国兵,刘长安

(重庆医科大学附属第二医院普外科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察表阿霉素联合紫杉醇密集化疗治疗晚期乳腺癌的疗效和毒性副反应以及组织病理学改变。方法:选取病理检查证实的晚期乳腺癌患者 38 例,所有患者均有可评价病灶,治疗方案为表阿霉素 50mg/m^2,d1,静脉注射,紫杉醇 175mg/m^2,d2,静脉注射,每 2 周为 1 个疗程,所有患者至少接受 2 ~ 4 个疗程的治疗后进行评估。结果:所有患者均受到随访,临床完全缓解率(CR)为 10.5%,部分缓解率(PR)为 71.1%,总有效率为 81.6%。其中初治患者有效率 24/26(92.3%)明显高于复治患者 7/12(58.3%),两者差异有显著性(P <0.05);其中Ⅲ期者有效率 20/21(95.2%)显著高于Ⅳ期者 11/17(64.7%),两者差异有显著性(P <0.05)。白细胞下降、中性粒细胞减少症主要出现在Ⅲ、Ⅳ度毒性副反应中,分别为 63.2% 和 71.1%;7.9% 的病人出现白细胞减少性发热,经过使用 G - CSF 和预防使用抗生素等,能够按计划完成化疗,无严重败血症事件发生,无治疗相关死亡,其它如血小板减少、贫血、胃肠道反应、骨髓抑制、感觉异常、肝功能异常等大多在Ⅰ、Ⅱ度毒性副反应中,可以耐受。化疗后组织病理学明显改变,癌细胞变性,坏死,退行性改变,癌细胞减少,腺管样结构减少,间质纤维化,炎性细胞浸润。结论:表阿霉素联合紫杉醇密集化疗治疗晚期乳腺癌患者,缓解率较高、毒性副反应可耐受,降低分期,使无法切除乳腺癌的手术切除率增高。

【关键词】乳腺肿瘤;表阿霉素;紫杉醇;密集化疗

【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2005 - 10 - 19

Clinical research of dose - dense combinated pharmorubicin with paclitaxel in advanced breast cancer treatment

ZENG Xiaohua, et al

(*Department of General, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Mechical University*)

【Abstract】Purpose: To observe curative effect and side reaction、histopathology change of dose - dense combinated pharmorubicin with paclitaxel in advanced breast cancer treatment. Methods: 38 patients with advanced breast cancer diagnosed by pathology, which had evaluation index, pharmorubicin 50mg/m^2, d1, intravenous injection, paclitaxel 175mg/m^2, d2, intravenous injection, every 2 weeks as 1 course of treatment, after accepted 2 ~ 4 course of treatment, all patients were evaluated. Results: All patients were followed up, clinical complete remission (CR) 10.5%, clinical partial remission 71.1%, total effective rate 81.6%. effective rate in patents of initial treatment was much higher than that in patients of retreatmen; effective rate in patents of Ⅲ stage also was much higher than that in patients of Ⅳ stage; low leucocyte and Neutropenia appeared Ⅲ、Ⅳ side reaction, occupying respectively 63.2% and 71.1%; 7.9% patients febricity owing to low leucocyte were cured by G - CSF and antibiotics, all patients successfully accomplish chemotherapy. Other side reaction, for instance thrombocytopenia、anaemia、nausea and vomiting etc, mostly displayed Ⅰ、Ⅱ toxic reaction, but they can be tolerated. After chemotherapy, cancer cells degeneration、cellular necrosis、retrogression and interstitial fibrosis、inflammatory cell infiltration are obviously changed. Conclusion: dose - dense chemotherapy combinated pharmorubicin with paclitaxel in advanced breast cancer treatment, remission rate was much higher and remission rate can be tolerated.

【key words】breast tumor; pharmorubicin; paclitaxel; dose - dense

晚期乳腺癌患者接受化疗可以延长生存期,但最佳的治疗方案仍在探讨中。人们在化疗药物组合、用药剂量、化疗周期及化疗间隔时间、密度等方面作了许多尝试和临床试验,以进一步提高了治疗效果,但如何使用最佳化疗间隔时间、密度这一问题

作者介绍:曾晓华(1976 -),男,硕士,副主任医师,
主要研究方向:乳腺癌的基础与临床研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

上尚无统一认识。Citron ML[1] 等报道密集化疗疗效较好,而粒细胞毒性却相对较低,序贯化疗以密集形式给药可以保持较高的有效率和较少的贫血发生。因此我们采用常规剂量缩短常规化疗间隔时间治疗晚期乳腺癌,观察化疗的疗效及毒性副反应,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

入组标准:全部患者在化疗前均经空芯针穿刺获得组织学诊断及手术后转移或复发的乳腺癌患者,包括局部进展及转移患者 T3、T4、N2、N3、M1,临床上属于不能手术切除的Ⅲ期和根治术后局部复发或转移不能再切除者(Ⅳ期);有可评价病灶;血象、肝肾功能正常;无脑转移及心功能不全。

1.2 临床资料

从 2003 年 8 月到 2005 年 7 月重庆医科大学附属第二医院普外科收治的晚期乳腺癌患者共 38 例,均为女性,年龄 33 ~ 68 岁,中位年龄 47 岁;既往接受过化疗复治患者 12 例,未接受化疗初治患者 23 例;其中浸润性导管癌 22 例,浸润性小叶癌 8 例,单纯癌 5 例,硬癌 2 例,髓样癌 1 例。临床分期Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 17 例。曾接受环磷酰胺、甲氨喋呤和氟脲嘧啶(CMF)方案化疗 9 例,曾接受环磷酰胺、表阿霉素和氟脲嘧啶(CEF)方案化疗 3 例。所有的患者均接受密集化疗双周化疗方案,即表阿霉素和紫杉醇(epirubicin and paclitaxel,ET)联合的双周化疗方案。

1.3 治疗方法

所有患者均经锁骨下静脉穿刺置管行化疗,双周化疗方案:表阿霉素(EPI)50mg/m^2,d1,静脉注射;紫杉醇(TAX)175mg/m^2,d2,静脉滴注 3h,以上药物按次序给予,每 2 周重复 1 次,每 2 周为 1 个疗程,所有患者至少接受 2 ~ 4 个疗程的治疗。在行 EPI 化疗前 30min 静脉注射格拉司琼 6mg;行 TAX 化疗前 12h 和 6h 均口服地塞米松 10mg,前 30min 口服扑尔敏 4mg,静脉注射格拉司琼 6mg,西米替丁 600mg,预防胃肠及过敏反应;化疗结束后 24h,预防性使用抗生素和 G-CSF,75 ~ 150μg/d,连续使用 5 天。然后休息 1 周重复上述化疗。

1.4 疗效和毒性副反应评价标准

在化疗过程中,每 2 ~ 4 天复查血常规;每 2 周复查肝肾功能;治疗前及化疗 2 个疗程后进行详细的体格检查、心电图、彩色超声、钼靶 X 线摄片、CT 或 MRI 等影像学检查,同一患者在化疗前后以同一种方法测量比较,分别测量肿瘤最大径及垂直径。化疗 2 ~ 4 个疗程后评价疗效和毒性副反应。

疗效评定按照 WHO 统一标准疗效分为,完全缓解(CR):完全消失,无新病灶,无疾病相关症状,至少持续 4 周。部分缓解(PR):与基线相比,病灶两个最大垂直径线的乘积之和减少≥50%,且持续 4 周,无新病灶。疾病稳定(SD):与基线相比,未达 CR、PR,无疾病进展,肿瘤大小减少不超过 50% 或增加少于 25%,并无新病灶形成。疾病进展(PD):与基线相比,两个最大垂直径线的乘积之和增大 > 25%,或任何可评估病灶出现恶化,或发现新病灶。总有效率为 CR + PR 患者所占百分比。毒性副反应按 WHO 常见的抗癌药物毒副反应分级分为 0 ~ 4 级。

1.5 统计学方法

毒性副反应和有效率比较采用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 差异为有显著性。

2 结 果

2.1 临床疗效

38 例乳腺癌患者均可评价疗效,其中 4 例完全缓解率(CR),27 例部分缓解(PR),7 例病情稳定(SD),1 例病情进展(PD),总有效率 31/38(81.6%)。其中初治患者 26 例,CR 4 例,PR 20 例,有效率 24/26(92.3%);复治患者 12 例,CR 0 例,PR 7 例,SD 4 例,PD 1 例,有效率 7/12(58.3%),两者差异有显著性($P < 0.05$,表 1)。其中Ⅲ期者 21 例,CR 3 例,PR 17 例,有效率 20/21(95.2%);Ⅳ期者 17 例,CR 1 例,PR 10 例,有效率 11/17(64.7%),两者差异有显著性($P < 0.05$,表 2)。患者的有效中位缓解期为 9 个月,平均缓解时间 6 ~ 18 个月,平均随访时间 3 ~ 18 个月,中位随访时间 11 月。1 例死亡,其余 37 例仍存活。

表 1 表阿霉素联合紫杉醇双周方案治疗初、复治中晚期乳腺癌的疗效比较

组别	例数	CR(%)	PR(%)	CR + PR(%)	χ^2 值	P 值
初治	26	4(15.4)	20(76.9)	24(92.3)	4.25	0.039
复治	12	0(0)	7(58.3)	7(58.3)		

表 2 表阿霉素联合紫杉醇双周方案治疗Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌的疗效比较

期别	例数	CR(%)	PR(%)	CR + PR(%)	χ^2 值	P 值
Ⅲ期	21	3(14.3)	17(80.9)	20(95.2)	3.97	0.046
Ⅳ期	17	1(5.9)	10(52.9)	11(64.7)		

2.2 毒性副反应

全部患者均按计划完成 2 ~ 4 个疗程的化疗。治疗的毒性副反应见表 3。所有的患者化疗前均预先行深静脉插管,故没有静脉炎出现。主要的毒性副反应为血液系统毒性反应,白细胞下降、中性粒细胞减少症主要出现在Ⅲ、Ⅳ度毒性副反应中,在本临

维普资讯 http://www.cqvip.com

床研究中分别为 63.2% 和 71.1%，与Ⅰ、Ⅱ度毒性副反应有显著性差异；7.9% 的病人出现白细胞减少性发热，经过使用 G-CSF 和预防使用抗生素等，能够按计划完成化疗，无严重败血症事件发生；其他的毒性副反应包括贫血、血小板下降、恶心呕吐、腹泻、口腔粘膜炎、关节肌肉痛、神经毒性、肝功能损害、面色潮红、手指发黑等，程度均较轻，主要出现在Ⅰ、Ⅱ度毒性副反应中，可以耐受；脱发患者在Ⅰ、Ⅱ度和Ⅲ、Ⅳ度毒性副反应无显著性差异；也无因毒性副反应而死亡病例。

表 3　表阿霉素联合紫杉醇双周方案的毒性副反应

毒性副反应	Ⅲ+Ⅳ				χ^2 值	P 值
	例数	%	例数	%		
白细胞下降	14	36.8	24	63.2	5.2363	0.0216
中性粒细胞减少	11	29.0	27	71.1	13.4737	0.0002
白细胞减少性发热	0	0	3	7.9	1.3881	0.2387
贫血	9	23.7	0	0	8.0063	0.0045
血小板下降	11	29.0	1	2.6	8.0156	0.0046
恶心呕吐	21	55.3	9	23.7	7.9304	0.0049
腹泻	15	39.5	0	0	19.2798	0.0000
脱发	15	39.5	23	60.5	3.3684	0.0665
口腔粘膜炎	10	26.3	2	5.2	4.8490	0.0277
关节肌肉痛	10	26.3	0	0	9.3273	0.0023
神经毒性	11	28.9	0	0	10.6294	0.0002
肝功能损害	18	47.4	2	5.3	15.2679	0.0000
面色潮红	24	63.2	0	0	32.2147	0.0000

2.3　大体观察

化疗前所有患者局部肿块均切除，经术前密集化疗后，除Ⅳ期外，21 例Ⅲ期患者均行乳腺癌根治术。化疗前肿块大小 3.5～11.5cm（平均 5.1cm），化疗后手术切除标本，肿块大小 0～3.0cm（平均 1.6cm），21 例出现瘤体缩小，4 例肿块消失、界限不清。化疗前后临床对比有明显差异，见图 1～3（化疗后 2 个疗程后（1 月）后开始出现肿瘤退缩变软，疼痛减轻，癌性溃疡边缘瘢痕样收缩逐渐形成；4 个疗程（2 月）后肿瘤缩小明显，溃疡面缩小、表面干燥，部分结痂，异臭味减轻，腋窝淋巴结退缩更为显著，周围的卫星灶明显减少，上肢的水肿明显减轻。）手术切除者的大体标本切面灰白无光泽，可见粉刺样、灶状坏死，缺血，纤维组织增生的改变（见图 4）；

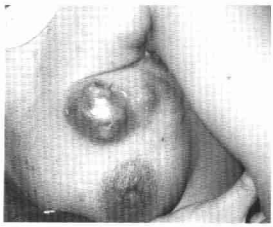


图 1



图 2

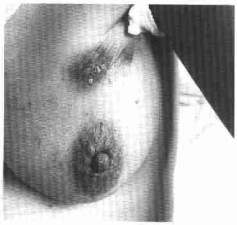


图 3

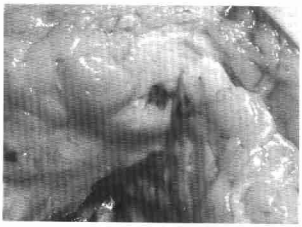


图 4

2.4　光镜观察

与术前密集化疗相比，化疗后多数癌细胞膜模糊，崩解，细胞肿胀界线不清、形态不规则，胞浆内可见红染颗粒和空泡；细胞核增大可呈空泡状，另可见深染畸形的细胞核，细胞核固缩，碎裂等失去癌细胞

维普资讯 http://www.cqvip.com

的特有形态;癌细胞退行性改变,可见退变的奇异形巨核或多核巨细胞,细胞坏死多为片状坏死或岛状坏死,少数患者出现片状红染的凝固性坏死,细胞排列松散,腺管状结构多不明显。化疗后的乳腺癌标本有明显的间质水肿、坏死,可见程度不等的纤维组织增生胶原化,可见多量慢性炎细胞浸润(见图 5~8)。

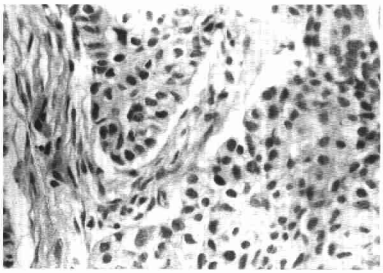


图 5

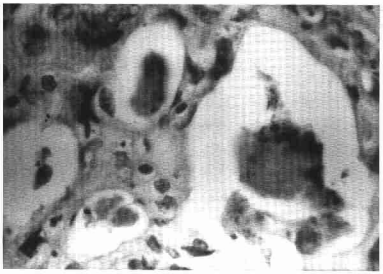


图 6

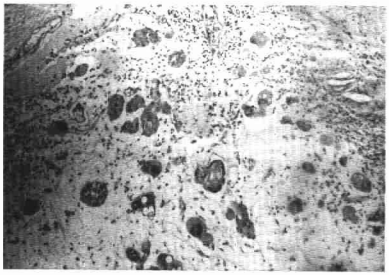


图 7

3 讨 论

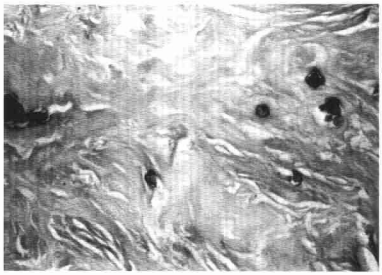


图 8

化疗是治疗晚期乳腺癌的一种重要手段,晚期乳腺癌常因瘤体过大,癌细胞经皮下淋巴管扩散致皮肤水肿或腋窝淋巴结转移融合与周围组织粘连,甚至侵及皮肤形成癌性溃疡,给根治性治疗带来严重困难,手术非但不能根治切除,而且可能造成术后严重并发症。为此,有些学者主张常规做术前化疗,控制体内已存在的微小转移灶,提高手术切除率[2]。对于转移或复发性乳腺癌,尤其雌孕激素受体阴性者,化疗是重要的治疗措施,以致延长生命,提高生活质量。由于紫杉醇作用机制独特,且对顺铂、阿霉素等耐药瘤细胞株有效,在临床上已广泛应用于治疗中晚期乳腺癌,效果较好,对中晚期乳腺癌单用紫杉醇的有效率达 48.6%[3]。最近一项关于紫杉醇单药治疗进展期乳腺癌的多中心研究表明,每周紫杉醇 80mg/m2 静脉滴注 1h,有效率达 66.2%,中位疾病进展时间(TTP)为 4.8 个月,中位生存期为 15.8 个月[4]。有关紫杉醇与蒽环类药物联合应用的文献报道,有效率为 47%~94%[5]。

循证医学表明,与 CMF 方案相比,对乳腺癌患者来讲含蒽环类和紫杉醇的化疗方案可以使患者获得更长的无病生存期和总生存期[1],因此含蒽环类和紫杉醇的化疗方案已经越来越多地用于乳腺癌的一线治疗方案中。

由于化疗药物的剂量与疗效并不呈线形关系,大剂量的化疗药物并非总能产生很强的杀伤肿瘤细胞的效果,如按常规剂量的化疗,肿瘤细胞会有更多的时间从每次化疗的间隔期恢复、生长而产生耐药,这样不但不能达到预期效果,反而增加药物的毒副反应。如用有效药物常规或较低剂量并缩短给药的时间,可杀伤清除更多敏感的肿瘤细胞并克服细胞的耐药性,此称为密集化疗[6]。Winer 等[7]报道,达标准剂量后再次单纯提高单药紫杉醇剂量(175、

维普资讯 http://www.cqvip.com

210 和 250 mg/m^2)治疗转移性乳腺癌,有效率的改变并无统计学意义。由于化疗药物只能杀伤一定比例的肿瘤细胞,而间歇期的倍增随肿瘤体积的减小而增殖加快,所以缩短化疗间期实施密集化疗将成为进一步提高疗效的希望。

本组病例采用表阿霉素联合紫杉醇双周方案密集化疗治疗复发转移及局部晚期乳腺癌患者总有效率为 81.6%,高于单用紫杉醇的有效率 40.8%,既往用过化疗的患者有效率为 58.3%,与欧美多中心研究相似[8]。初治有效率为 92.3%,复治 58.3%,初治有效率高于复治有效率,差异有显著性($P < 0.05$),提示此方案对复治患者效果不如初治患者,可能是复治患者存在耐药。Ⅲ期有效率 95.2%,Ⅳ期有效率 64.7%,差异有显著性($P < 0.05$),提示此方案对Ⅲ期初治的乳腺癌患者更敏感,能短期内使肿瘤缩小,使不能行根治性切除的局部晚期乳腺癌患者行根治性切除。

在毒性反应方面,双周方案密集化疗主要是骨髓抑制作用,用药后 7d ~ 10 天左右骨髓抑制最明显,特别是中性粒细胞等白细胞抑制作用比较明显,考虑为表阿霉素和紫杉醇的骨髓抑制作用均较重所致,但给予 G - CSF 治疗 3d ~ 5d 后均能恢复正常。贫血、血小板下降、恶心呕吐、腹泻、口腔粘膜炎、关节肌肉痛、神经毒性、肝功能损害较轻,且大部分为Ⅰ、Ⅱ度。这些毒性副反应经相应处理后能较快恢复,不影响继续化疗,均无过敏反应发生。

Citron ML 等[1]报道腋下淋巴结阳性的乳腺癌患者的辅助治疗中,初步证实密集化疗优于常规间期化疗,密集化疗在剂量强度提高的同时,疗效也将进一步提高。临床上化疗一般以 3 ~ 4 周为 1 个疗程,在集落刺激因子的支持下,加大化疗密度,每 2 周为 1 个周期的化疗是完全可行的。

我们认为表阿霉素联合紫杉醇双周方案密集化疗是治疗晚期乳腺癌较好的方案,患者对初治和复治患者疗效较好,同时其毒性副反应可以耐受,可作为局部晚期乳腺癌的一线化疗方案及复治晚期乳腺癌的解救方案。

术前密集化疗后原发肿瘤病灶有退行性改变或坏死,说明术前化疗是有效的。间质纤维化,慢性炎性细胞浸润,是对变性、坏死的一种反应,间接说明了化疗的疗效。本研究化疗后手术患者临床完全缓解(CR)3 例中,没有 1 例达到病理完全缓解(pCR),故化疗后坏死病变可能残留癌细胞,亦提示化疗后临床缓解患者仍需手术。

因此,术前的密集化疗可使肿瘤体积明显缩小,降低其分期,为晚期乳腺癌患者争取到最佳手术机会甚至保乳机会;可降低或延缓晚期乳腺癌患者肿瘤的复发、转移;另外,可了解肿瘤对化疗的敏感性,以指导术后治疗,同时缩短了术前化疗的时间。

参 考 文 献

[1] Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose - dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node - positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741[J]. J Clin Oncol, 2003; 21(8): 1431 - 1439.

[2] Fisher B, Brown A, Makounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local - regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B - 18. J Clin Oncol, 1997; 15(7): 2483 - 2493.

[3] Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase Ⅱ trial of paclitaxel by 3 - hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1995; 13(10): 2575 - 2581.

[4] Sato KS, Inoue K, Saito T, et al. Multicerter phase Ⅱ trial of weekly paclitaxel for advanced or metastatic breast cancer: the saitama breast cancer clinical study group(SBCCSG - 01). Jpn J Clin Oncol, 2003; 33(8): 371 - 376.

[5] Sledge GW, Neuberg D, Bermardo P, et al. Phase III trial or doxorubicin, paclitaxel, and the combination or doxorubicin and paclitaxel as front - line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial(E1193[J]). J Clin Oncol, 2003; 21(4): 588 - 592.

[6] 张 斌. 如何提高乳腺癌新辅助化疗的的效果[J]. 外科理论与实践, 2004; 9(2): 99 - 101、104.

[7] Winer EP, Berry DA, Woolf S, et al. Failure of higher - dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2061 - 2168.

[8] Gori S, Mosconi AM, Basurtol C, et al. Weekly paclitaxel in metastatic breast cancer patients: a phase Ⅱ study[J]. Tumori, 2002; 88(6): 470 ~ 473.