

## • 临床研究 •

# 紫杉醇单药每周方案治疗老年转移性乳腺癌的临床疗效观察

赵晓辉 郝春芳 佟仲生

**【摘要】 目的** 分析紫杉醇单药每周方案治疗老年转移性乳腺癌的疗效及安全性。**方法** 本科于 2004 年至 2007 年间收治了 33 例经病理证实的晚期转移性乳腺癌患者,年龄 65~74 岁,中位年龄 68 岁,复发转移后初治的 19 例患者为一线治疗组,既往接受其他化疗的 14 例患者为二线治疗组,两组均接受紫杉醇单药治疗 80 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8、15 天应用,28 d 为 1 个周期。应用紫杉醇前常规采用地塞米松、苯海拉明、西咪替丁等抗过敏处理。应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理,采用 Fisher 检验比较组间的疗效和生存情况。**结果** 可评价疗效病例 33 例,总有效率为 39%,其中完全缓解(complete response, CR)1 例(3%),部分缓解(partial response, PR)12 例(36%),稳定(stable disease, SD)9 例(27%)、进展(progressing disease, PD)11 例(33%)。一线治疗组 CR 1 例,PR 7 例;二线治疗组 CR 0 例,PR 5 例,两组疗效差异无统计学意义( $\chi^2=0.13, P=0.26$ )。中位化疗周期为 6 个,临床受益(CR+PR+SD)22 例(67%),中位肿瘤进展时间(TTP)为 5.8 个月,中位总生存时间(OS)是 16.1 个月。不良反应主要为骨髓抑制和神经肌肉毒性,毒性反应分级为 I~II 度,未见严重不良反应。**结论** 对于老年转移性乳腺癌患者,单药紫杉醇每周方案疗效是肯定的,耐受性良好,极少引起严重的血液学及非血液学毒性,对于一般情况差的老年患者仍然有效。

**【关键词】** 转移性乳腺癌;紫杉醇;疗效

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**Efficacy and toxicity of weekly paclitaxel therapy for elderly metastatic breast cancer patients** ZHAO Xiao-hui, HAO Chun-fang, TONG Zhong-sheng. Department of Breast Cancer, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of weekly paclitaxel therapy for elderly metastatic breast cancer patients. **Methods** From 2004 to 2007, 33 patients, aged  $\geq 65$  years (median age 68 years), with advanced metastatic breast cancer were admitted and treated in our department. All patients were confirmed pathologically. Among them, patients receiving initial paclitaxel therapy after recurrence and metastasis were taken as the first line therapy group ( $n=19$ ), and patients who had received other chemotherapy before were taken as the second line therapy group. All patients were given paclitaxel at a dose of 80 mg/m<sup>2</sup> weekly on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle. Premedications consisted of diphenhydramine,

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺科

通信作者:佟仲生, E-mail: tonghang@medmail.com.cn

cimetidine and dexamethasone. SPSS10. 0 was used for statistical analysis. Comparison of efficacy, adverse effect and overall survival between the two groups was performed using Chi-square test.  $P < 0. 05$  was considered statistically significant. **Results** All the 33 patients were evaluable. The overall response rate (ORR) was 39%(13/33). Complete response (CR) was in one patient (3%), partial response (PC) in 12 (12%), stable disease (SD) in 9 (27%), and progressing disease (PD) in 11 (33%). In the first line therapy group CR was in 1 case and PR in 7 cases; in the second line therapy group 5 cases obtained PR, with no statistical difference between the two groups( $P=0. 26$ ). The median chemotherapy cycle was 6 cycles. Twenty-two patients (67%) had clinical benefit. The median TTP (time to progression) was 5. 8 months, and the median overall survival(OS) was 16. 1 months. The adverse effect was mainly myelosuppression and toxicity in neuromuscle. Grade I-II toxicity was neutropenia and neuropathy. **Conclusion** For elderly metastatic breast cancer patients, paclitaxel as a single agent therapy given weekly is effective and well tolerated. Importantly, this regimen causes a low incidence of severe hematologic and non-hematologic toxicities. And it is also effective in the treatment of elderly and poor performance status patients with metastatic breast cancer.

**【Key words】** Metastatic breast carcinoma; Paclitaxel; Efficacy

转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者的中位生存期是 18~36 个月,治疗目的主要是延长生存期、缓解伴随症状、尽可能减少治疗相关毒性和改善生活质量<sup>[1]</sup>。但年龄较大患者由于体质原因不能承受常规联合化疗。紫杉醇具有显著的抗肿瘤活性,是 MBC 主要治疗用药。20 世纪 90 年代开始紫杉醇单药被用于治疗晚期乳腺癌<sup>[2]</sup>。本文报道本科应用紫杉醇单药每周方案治疗老年 MBC,观察其临床疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1. 1 入组标准

(1)所有病例均经病理明确和经影像学证实为转移性乳腺癌。(2)入组患者年龄均 $\geq 65$ 岁。(3)均具有可测量病灶(用常规技术,病灶直径长度 $\geq 20$  mm或螺旋 CT $\geq 10$  mm的可以精确测量的病灶)。(4)既往曾应用化疗、内分泌或靶向治疗,既往曾使用过蒽环类或铂类化疗方案或1年前曾使用过紫杉烷类化疗药物可以入组,治疗前4周及治疗过程中未用过化疗、免疫治疗等。临床证实无紫杉醇耐药。(5)单纯骨转移患者不能入组。(6)无同期发生的其他器官恶性疾病。

### 1. 2 一般资料

本科 2004 年至 2007 年间收治了 33 例经病理证实的晚期转移性乳腺癌患者,年龄 65~74 岁,中位年龄 68 岁,卡氏评分 50~90 分,中位卡氏评分 70 分。

其中术前分期Ⅰ期 4 例,Ⅱ期 23 例,Ⅲ期 6 例;浸润性导管癌 19 例,浸润性小叶癌 8 例,髓样癌 5 例,黏液腺癌 1 例;ER/PR 阳性 HER-2 阳性 7 例,ER/PR 阳性 HER-2 阴性 16 例,ER/PR 阴性 HER-2 阳性 4 例,ER/PR 阴性 HER-2 阴性 6 例。腋窝淋巴结阳性 16 例,腋窝淋巴结阴性 17 例。33 例患者均行根治术;新辅助化疗 4 例,辅助化疗 29 例;内分泌治疗 15 例,常规三野(锁上+胸壁+内乳)放射治疗 26 例。发生不同部位转移的患者包括肺转移 21 例,肝转移 15 例,骨转移 19 例,胸壁复发 10 例;1 个转移部位病例 10 例,2 个转移部位病例 15 例, $\geq 3$  个转移部位病例 8 例;2 年内出现远处转移 19 例,2 年后出现远处转移 14 例。33 例患者中:复发转移后初治的 19 例患者为一线治疗组;复发转移后接受过其他化疗药物治疗的 14 例患者为二线治疗组,发生转移后解救治疗方案包含蒽环类 8 例,包含铂类 7 例,包含紫杉类 2 例。

### 1.3 药物及用法

治疗方案为紫杉醇  $80 \text{ mg/m}^2$ ,第 1、8、15 天应用,28 d 为 1 个周期。应用紫杉醇前常规采用地塞米松、苯海拉明、西咪替丁等抗过敏处理。

### 1.4 疗效评价

按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST 标准)评价,包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、进展(progressing disease, PD)、稳定(stable disease, SD)4 种。CR:所有的靶病灶消失;PR:与基线最长径总和相比,靶病灶的最长径总和至少减少 30%;PD:与治疗开始记录到最长径总和的最小值相比,靶病灶的最长径总和至少增加 20%;SD:与从治疗开始记录到最长径总和的最小值相比,靶病灶的最长径总和减少不到 PR 标准的 30%,增加不到 PD 标准的 20%。CR 和 PR 必须在首次评价至少 4 周后复核确认,SD 患者治疗后最少间隔 6~8 周,病灶测量至少有 1 次 SD。总有效率(overall response rate, ORR):CR+PR。每 2 周期对目标病灶进行评估。

### 1.5 不良反应

按抗癌药毒副作用的分度标准(WHO 标准)进行评估<sup>[3]</sup>。

### 1.6 统计方法

应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理,两组疗效和毒性反应的比较采用 Fisher 检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效

33 例患者均可评价疗效,总有效率为 39%(13/33),CR 1 例(3%),PR 12 例(36%),SD 9 例(27%)。临床受益(CR+PR+SD)22 例(67%)。一线治疗组 CR 1 例,PR 7 例,二线治疗组,CR 0 例,PR 5 例,一线组好于二线组,但两组间

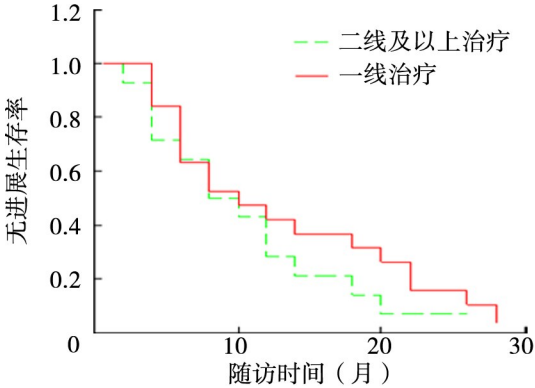
疗效差异无统计学意义( $\chi^2=0.14$ ,  $P=0.26$ ;表 1)。

表 1 两组紫杉醇单药每周方案治疗老年  
转移性乳腺癌的疗效 (例)

| 分组       | CR | PR | SD | PD | ORR | P 值  |
|----------|----|----|----|----|-----|------|
| 一线治疗(19) | 1  | 7  | 6  | 5  | 8   | 0.26 |
| 二线治疗(14) | 0  | 5  | 3  | 6  | 5   |      |

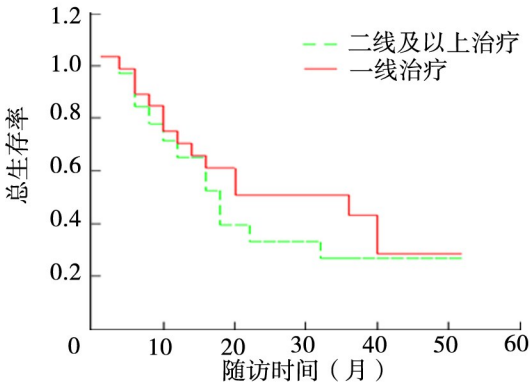
2.2 生存情况

随访 3~52 个月,中位随访 17 个月。33 例患者接受紫杉醇单药治疗 2~28 周期,中位化疗 6 周期。肿瘤进展时间(time to progression,TTP)1.9~27 个月,中位 TTP 5.8 个月,总生存时间(overall survival,OS)2.4~52 个月,中位 OS 16.1 个月。两组生存情况比较见图 1 和图 2。



$P=0.53$ , 两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.39$ )

图 1 一线与二线治疗组无进展生存率比较



$P=0.68$ , 两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.16$ )

图 2 一线与二线治疗组间总生存率比较

2.3 不良反应

33 例患者中,髓内毒性主要为白细胞下降,对血红蛋白及血小板有轻微抑制。总发生率分别为白细胞下降 18%,中性粒细胞下降 15%;髓外毒性反应主

要为脱发 100%、恶心和呕吐 55%、肌肉关节疼痛 52%、神经毒性 24%、腹泻 24%、未发现肝、肾功能损害(表 2)。两组毒性反应见表 3。

表 2 紫杉醇的主要毒性反应

| 毒性反应    | 分级(例) |    |    |     |    | 发生率(%) |
|---------|-------|----|----|-----|----|--------|
|         | 0     | I  | II | III | IV |        |
| 脱发      | 0     | 5  | 28 | 0   | 0  | 100    |
| 恶心和呕吐   | 15    | 12 | 6  | 0   | 0  | 55     |
| 肌肉关节疼痛  | 16    | 9  | 8  | 0   | 0  | 52     |
| 周围神经炎   | 25    | 3  | 5  | 0   | 0  | 24     |
| 腹泻      | 25    | 6  | 2  | 0   | 0  | 24     |
| 白细胞下降   | 27    | 2  | 3  | 1   | 0  | 18     |
| 中性粒细胞下降 | 28    | 2  | 3  | 0   | 0  | 15     |

$n=33$

表 3 两组紫杉醇毒性反应比较

| 毒性反应    | 一线治疗(19 例) | 二线以上治疗(14 例) |
|---------|------------|--------------|
| 脱发      | 19         | 14           |
| 恶心和呕吐   | 11         | 7            |
| 肌肉关节疼痛  | 10         | 7            |
| 周围神经炎   | 5          | 3            |
| 腹泻      | 4          | 4            |
| 白细胞下降   | 3          | 3            |
| 中性粒细胞下降 | 4          | 1            |

### 3 讨论

随着人口老龄化的发展,老年乳腺癌所带来的健康问题亦随之增加。国际上将年龄大于65岁的人确定为老年人,这部分患者一般情况差,对化疗药物所致不良反应耐受性差,选择一种具有良好抗肿瘤活性且耐受性好的药物具有重要意义。

紫杉醇用于临床治疗乳腺癌已有 20 余年历史,其独特的作用机制有别于其它细胞毒类药物,它与细胞微管蛋白结合,促进微管蛋白聚合,抑制解聚,阻断有丝分裂,从而抑制肿瘤生长,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>,对多种肿瘤均有明显的疗效;主要排泄途径为胆道分泌,肾脏排泄仅占 5%。近来紫杉醇广泛应用于临床,并与顺铂(DDP)、表柔比星(EPI)、异环磷酰胺(IFO)联合应用于治疗卵巢癌、乳腺癌、食管癌、肺癌等实体瘤,取得较好疗效,尤其在乳腺癌治疗中取得了显著疗效<sup>[5]</sup>。Seidman 等<sup>[6]</sup>应用紫杉醇单药每周方案 100 mg/m<sup>2</sup> 治疗 30 例转移性乳腺癌患者,其中 CR 3 例(10%),PR 13 例(43%),ORR 为 53%(95%CI 是 34%~72%)。一项Ⅱ期临床研究应用紫杉醇单药每周方案 100 mg/m<sup>2</sup> 作为一线方案治疗 35 例晚期转移性患者,中位剂量强度是 94 mg/m<sup>2</sup>,其中 33 例患者可评价疗效,CR 1 例,PR 12 例,ORR 为 40%<sup>[7]</sup>。还有研究表明,紫杉醇每周方案联合卡铂治疗转移性乳腺癌的有效率为 42.5%,单药紫杉醇



每周方案的有效率为 35% ( $P=0.64$ ), 但联合组 III~IV 度不良反应的发生率为 38%, 单药组的 III~IV 度不良反应的发生率为 14% ( $P=0.00$ )<sup>[8]</sup>。紫杉醇单药治疗转移性乳腺癌取得了显著的疗效, 以紫杉醇为基础的联合化疗虽在一定程度上提高了疗效, 但也显著增加了不良反应, 降低了患者的耐受性。

在一项 III 期临床试验中, 比较紫杉醇单药每周方案 ( $80\sim 100\text{ mg/m}^2$ ) 和紫杉醇单药三周方案 ( $175\text{ mg/m}^2$ ) 治疗晚期转移性乳腺癌的疗效, 每周方案的有效率为 40%, 肿瘤进展时间为 9 个月, 三周方案的有效率为 28%, 肿瘤进展时间为 5 个月<sup>[9]</sup>。III 级感觉神经毒性发生率周方案为 23%, 三周方案为 12%; 运动神经毒性发生率周方案为 8%, 三周方案为 4%; III 度中性粒细胞下降的发生率周方案为 8%, 三周方案为 15%。每周方案与三周方案相比, 随着剂量密度的增加, 两个周期之间肿瘤的再生长受到抑制, 并且预防了耐药细胞的产生, 较三周方案提供了一种更有效的给药方法, 而且维持了良好的毒性耐受性。

紫杉醇单药每周方案为老年乳腺癌患者提供了一种合适的给药方法。本科从 2004 年到 2007 年收治了 33 例年龄  $\geq 65$  岁的老年转移性乳腺癌患者, 采用紫杉醇单药每周方案治疗, 总有效率为 39%, 其中 CR 1 例 (3%), PR 12 例 (36%), SD 9 例 (27%); 临床受益 (CR+PR+SD) 22 例 (67%), 与国外相关报道相符<sup>[10-13]</sup>。即使疗效评价为 SD, 但患者临床不适症状有明显改善, 提高了生存质量; 中位 TTP 为 5.8 个月, 中位 OS 为 16.1 个月, 延长了患者的肿瘤进展时间及总生存期。紫杉醇单药每周方案作为二线治疗, CR 0 例, PR 5 例, 作为一线治疗, CR 1 例, PR 7 例, 两组疗效差异无统计学意义 ( $P=0.26$ )。认为可为多药耐药的老年转移性乳腺癌患者提供一种有效的治疗手段, 但是与相关报道不符<sup>[14]</sup>。紫杉醇每周给药方案可延长该药与肿瘤的累积接触时间并提高剂量强度, 同时明显降低常见的严重毒副作用如骨髓抑制及神经毒性<sup>[15]</sup>。本研究中此方案的不良反应主要为骨髓抑制及神经肌肉毒性。髓内毒性主要为白细胞下降, 对血红蛋白及血小板的抑制轻微, 33 例患者中发生率分别为白细胞下降 18%, 中性粒细胞下降 15%; 髓外毒性主要为脱发 100%、恶心和呕吐 55%、肌肉关节疼痛 52%、神经毒性 24%、腹泻 24%, 未发现肝、肾功能损害。1 例患者发生心动过速和心房纤颤。不良反应主要为 I~II 度不良反应, 不良反应轻微, 患者耐受性良好。有研究显示紫杉醇单药每周方案治疗老年 (年龄  $\geq 65$  岁) 转移性乳腺癌, 药物毒性反应与年轻患者相比, 差异无统计学意义<sup>[16-17]</sup>。

总之, 紫杉醇单药每周方案具有良好的抗肿瘤活性, 尤其在充分预处理的情况下对一般情况差的老年患者仍然有效。重要的是这种给药方法极少引起严重的血液学及非血液学毒性。本研究中病例数较少, 部分结论与相关报道

不符,可能与样本量少有关,需要大样本研究作进一步探索。

### 参考文献

- [1] Olin J J, Muss H B. New strategies for managing metastatic breast cancer. *Oncology*, 2000, 14:629—641.
- [2] Ringel I, Horwitz S B. Studies with RP 56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of Taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991,83:288—291.
- [3] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, *et al*. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 1981, 47:207—214.
- [4] D'Andrea G M, Seidman A D. Docetaxel and paclitaxel in breast cancer therapy: present status and future prospects. *Semin Oncol*, 1997, 24:S13—S27.
- [5] Suda T, Takahashi T, Golstein P, *et al*. Molecular Cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell*, 1993, 75:1169—1178.
- [6] Seidman A D, Hudis C A, Albanell J, *et al*. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16:3353—3361.
- [7] Wist E A, Sommer H H, Ostenstad B, *et al*. Weekly one-hour paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Acta Oncol*, 2004, 43:11—14.
- [8] Seidman A D, Fornier M N, Esteva F J, *et al*. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER-2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*, 2001, 19:2587—2595.
- [9] Sikov W M, Akerley W, Kahanic S, *et al*. Multicenter, 3-arm randomized study of high-dose weekly paclitaxel (HDWP) versus standard-dose weekly paclitaxel (SWDP) for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21:34a.
- [10] Lombardi D, Crivellari D, Scuderi C, *et al*. Long-term, weekly one-hour infusion of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a phase II mono-institutional study. *Tumori*, 2004, 90:285—288.
- [11] Sato K, Inoue K, Saito T, *et al*. Multicenter 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;33:371—376.
- [12] Nishi T, Yamanaka E, Yamasaki M, *et al*. Efficacy and safety of weekly taxol (TXL) for advanced recurrent breast cancer evaluated in a multicenter cooperative clinical trial. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31:897—901.
- [13] Baltali E, Altundag K, Ozisik Y, *et al*. Weekly paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer: retrospective analysis of 52 patients. *Tohoku J Exp Med*, 2004, 203:205—210.
- [14] Gori S, Mosconi A M, Basurtol C, *et al*. Weekly paclitaxel in metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Tumori*, 2002, 88:470—473.
- [15] Shimizu T. Weekly administration of paclitaxel and pirarubicine for recurrent breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003, 30:105—109.
- [16] Perez E A, Vogel C L, Irwin D H, *et al*. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19:4216—4223.
- [17] Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*, 2005, 10:665—685.

(收稿日期:2009-02-10)

(本文编辑:赵彬)

赵晓辉,郝春芳,佟仲生. 紫杉醇单药每周治疗方案治疗老年转移性乳腺癌的临床疗效观察[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(5):496—502.