

紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及多西他赛 治疗乳腺癌的疗效及安全性

张丹华 周恩相

中南大学湘雅二医院乳腺与甲状腺外科, 湖南长沙 410011

[关键词] 紫杉醇; 脂质体; 多西他赛; 乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.12.014

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)12-1014-03

紫杉烷类化合物是最具有潜力的抗恶性肿瘤药物之一。紫杉醇属于紫杉烷类化合物, 是目前被批准用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌等恶性肿瘤的一线化疗药物。紫杉醇为从太平洋紫杉树皮中提取的二萜类化合物, 其产量低、结构复杂、不易提取和合成以及不溶于水的特性大大限制了紫杉醇的临床应用研究。多西他赛是半合成紫杉醇类似物, 水溶性略大于紫杉醇, 是有潜力的细胞微管蛋白抑制剂, 临床应用较多。传统的紫杉醇采用聚氧乙烯蓖麻油作为药物载体, 会引起多种不良反应^[1], 限制了该药的使用。2003年我国研制成功的注射用紫杉醇脂质体(力扑素)采取脂质体替代聚氧乙烯蓖麻油以及无水乙醇复合溶媒, 具有降低紫杉醇毒性及因溶媒导致的过敏反应的优势, 使得紫杉烷类化合物在临床上的应用得到进一步的推广。现将2006年9月—2012年12月中南大学湘雅二医院乳腺与甲状腺外科收治的328例乳腺癌患者分别采用注射用紫杉醇、紫杉醇脂质体及多西他赛治疗后的疗效及不良反应的发生率报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

以我院2006年9月—2012年12月收治的328例女性乳腺癌患者为研究对象, 年龄32~65岁, 平均50.16岁。病理类型: 浸润性导管癌304例, 浸润性小叶癌19例, 髓样癌5例。采用随机数字表法将患者分为紫杉醇注射液(A组, 96例)、紫杉醇脂质体(B组, 112例)、多西他赛组(C组, 120例)。入选标准为: 全部患者均经病理或细胞学确诊,

且均为首诊; 有可评价疗效的客观指标, 包括X线、CT及MRI检查; 血常规、肝肾功能、心电图正常, 无远处转移, 无药物过敏史, 能随访并有好的依从性。

1.2 治疗方法

紫杉醇注射液(紫烷素): 四川康益生物技术制药有限公司生产, 30 mg/瓶; 紫杉醇脂质体(力扑素): 南京振中生物工程有限公司生产, 30 mg/瓶; 多西他赛: 江苏奥赛康药业股份有限公司生产, 20 mg/瓶。A组: 紫杉醇注射液175mg/m², 静脉滴注, 表柔比星75 mg/m², 环磷酰胺600 mg/m²; B组: 紫杉醇脂质体 175 mg/m², 静脉滴注, 表柔比星75 mg/m², 环磷酰胺600 mg/m²; C组: 多西他赛75 mg/m², 表柔比星75 mg/m², 环磷酰胺600 mg/m²。21 d为1个周期, 持续治疗6个周期。

1.3 评价标准

按国际抗癌联盟(UICC)实体瘤通用疗效评定标准, 用药2个周期后评定疗效。按世界卫生组织(WHO)化疗药物急性亚急性毒性分级标准评定不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件对资料进行分析, 多样本的检验采用多样本的t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

A组完全缓解率为2.10%(2/96), 部分缓解率为46.87%(45/96), 总有效率为48.96%(47/96); B组完全缓解率为3.50%(4/112), 部分缓解率为44.64%(50/112), 总有效率为48.21%(54/112); C组完全缓解率为3.33%(4/120), 部分缓解率为45.83%(55/120); 总有效率为49.16%(59/120),

3组疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不良反应

B组皮疹、皮肤潮红等变态反应发生率明显低于A、C组, 差异有统计学意义($P=0.003$ 、 $P=0.010$); 3

组间粒细胞减少、神经毒性、低血压、心律失常、肝功能异常、关节肌肉酸痛、恶心呕吐、乏力、脱发等不良反应的发生率相近, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

表 1 不同治疗组不良反应发生情况

Tab. 1 Adverse reactions in the 3 different treatment groups

Adverse reactions	Group A(n=96)	Group B(n=112)	Group C(n=120)	P
Rash	14	0	13	0.003
Flushing	17	1	15	0.010
Neutropenia	4	4	5	0.754
Neurotoxicity	40	42	41	1.013
Hypotension	21	20	23	0.654
Arrhythmia	18	15	22	0.975
Abnormity of liver function	12	15	14	0.662
Aches of joint and muscle	31	30	32	0.863
Nausea and vomiting	25	26	24	0.576
Fatigue	35	30	36	0.694
Alopecia	45	48	47	0.812

3 讨 论

紫杉醇是目前治疗乳腺癌的一线化疗药物, 可通过其含氧四环的紫杉烷环及酯侧链的聚合和稳定微管作用发挥抑瘤效应。紫杉醇不易提取和合成以及不溶于水的特性显著限制了紫杉醇注射液的临床应用研究。多西他赛是由欧洲红豆杉叶提取物10-去乙酰基巴卡亭III合成的半合成紫杉醇类似物, 具有较高的抗癌活性。然而, 多西他赛水溶性仍较低, 且在体内呈非选择性分布、半衰期短, 使其临床应用也受到一定限制。此外, 临床上使用较多的多西他赛(多帕菲或泰素蒂)均会导致严重的不良反应, 如中性粒细胞减少症、骨骼肌肉毒性、外周神经病变及过敏反应等^[1-2]。

以脂性溶液作为载体能增加紫杉醇溶解性。传统的聚氧乙烯蓖麻油在发挥这一优势的同时, 其过敏反应、肾功能损伤、高脂血症、心脏血管毒性及神经毒性等不良反应的发生率高^[3-5]。近年来, 随着脂质体药物传输系统以及纳米药物传输系统研究的发展, 紫杉醇脂质体在临床上得到了广泛应用。2001年, Treat等^[6]报道了紫杉醇脂质体的I期临床试验, 发现其具有减少心脏不良反应的作用。2003年我国自主研发的注射用紫杉醇脂质体(力扑素)在国内首个获批上市。该产品采取脂质体替代聚氧乙烯蓖麻油以及无水乙醇复合溶媒, 具备理化性质稳定、存储时间长、可降低紫杉醇毒性及避免因溶媒导致的过敏反应等优点。2003年陈强等^[7]采用多中心、随

机对照的方法观察了紫杉醇脂质体制剂(力扑素)及传统紫杉醇注射液治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的疗效, 结果发现力扑素具有与传统紫杉醇注射液相似的抗肿瘤效应, 而不良反应发生率明显降低。另有研究者也发现力扑素在乳腺癌化疗中疗效确切, 不良反应较轻^[8]。

本研究对比观察了紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及多西他赛治疗乳腺癌的疗效, 发现总有效率依次为48.96%(47/96)、48.21%(54/112)、49.16%(59/120), 3组疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。经紫杉醇治疗后主要的不良反应有皮疹、皮肤潮红、粒细胞减少、神经毒性、低血压、心律失常、肝功能异常、关节肌肉酸痛、恶心呕吐、乏力、脱发等, 与文献报道结果相符^[9]。3组药物治疗后虽然在粒细胞减少、神经毒性、心血管毒性、肝脏损害及躯体症状等不良反应方面差异无统计学意义, 然而在变态反应方面, B组明显优于A组与C组, 皮疹及皮肤潮红的发生率显著减少。因此, 紫杉醇脂质体在具有紫杉醇注射液及多西他赛相近抑瘤效应的同时能大大降低化疗带来的不良反应, 有助于紫杉醇类化疗药物在乳腺癌患者中的应用推广。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG W, SHI Y, CHEN Y, et al. Enhanced antitumor efficacy by paclitaxel-loaded pluronic P123/F127 mixed micelles against non-small cell lung cancer based on passive tumor targeting and modulation of drug resistance [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 75(3): 341-353.

- [2] YANASARN N, SLOAT B R, CUI Z. Nanoparticles engineered from lecithin -in-water emulsions as a potential delivery system for docetaxel [J]. *Int J Pharm*, 2009, 379(1): 174-180.
- [3] ALEX S, JUDITH V A, ULRICH M, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(5): 2031-2035.
- [4] MAIER-LENZ H, HAUNS B, HAERING B, et al. Phase I study of paclitaxel administered as a 1-hour infusion: toxicity and pharmacokinetics [J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(6): 16-19.
- [5] PAYNE J Y, HOLMES F, COHEN P R, et al. Paclitaxel: severe mucocutaneous toxicity in a patient with hyperbilirubinemia [J]. *South Med J*, 1996, 89(5): 542-545.
- [6] TREAT J, DAMJANOV N, HUANG C, et al. Liposomal-encapsulated chemotherapy: preliminary results of a phase I study of a novel liposomal paclitaxel [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2001, 15(5 Suppl 7): 44-48.
- [7] 陈强, 张其忠, 刘健, 等. 紫杉醇脂质体与传统紫杉醇治疗乳腺癌和非小细胞肺癌的随机对照研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(2): 190-192.
- [8] KOUDELKA S, TURÁNEK J. Liposomal paclitaxel formulations [J]. *J Control Release*, 2012, 163(3): 322-334.
- [9] QI W X, SHEN Z, LIN F, et al. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(2): 117-125.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-11-22)

《肿瘤影像学》杂志2014年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开发行正式期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-1793/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 80页, 暂定为季刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等院校的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版, 邮发代号4-653, 暂定价每期10元, 每年共40元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》杂志编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮编: 200032

电话: (021)54244927 (021)64043766

传真: (021)54244927

E-mail: imaging109@163.com