



· 指南与共识 ·

中国紫杉类药物剂量密集化疗方案临床应用专家共识

中国抗癌协会多原发和不明原发肿瘤专业委员会

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.11.011

中图分类号: R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)11-0910-11

紫杉类抗肿瘤药物是目前抗肿瘤领域广泛应用的药物之一,在全球多癌种治疗中占据重要地位^[1]。近年来,各国学者们通过改变给药模式、药物组合方式或剂量等,探索紫杉类药物最佳临床治疗方案,其中最为显著的成果即为剂量密集化疗。为进一步提高临床医师对紫杉类药物剂量密集化疗方案的认识,更好地指导临床合理用药,肿瘤专家基于循证医学证据,制定本次《中国紫杉类药物剂量密集化疗方案临床应用专家共识》。

1 紫杉类药物概况

尽管近年来新型靶向治疗药物和免疫治疗药物层出不穷,但紫杉类药物因临床应用时间长、疗效确切,已被多个国内外肿瘤诊疗指南所推荐^[2-5]。紫杉类药物目前仍是临床上治疗恶性肿瘤的常用药物之一,且具有相当重要的临床地位。

1.1 常用紫杉类药物及其作用机制

1.1.1 紫杉醇注射液

主要成分即紫杉醇,来源于红豆杉树皮分离提纯的天然次生代谢产物,再通过化学方法将其转化为紫杉醇,其具有广泛而明显的生物活性^[6]。主要作用机制通过与微管蛋白上三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)水解位点附近的特异性结合口袋相结合,模拟或增强GTP作用,促进微管蛋白二聚体的聚合,阻止微管解聚,将肿瘤细胞周期阻断于G₂/M期,从而抑制分裂间期和有丝分裂细胞功能重要的微管网的正常动态重组,同时导致微管束的排列异常,影响肿

瘤细胞分裂^[7-8]。

1.1.2 多西他赛

取自欧洲紫杉针叶,是一类结构复杂的紫杉烷类化合物,其不同点在于紫杉醇母核C10上的乙酰氧基被羟基取代,以及C13侧链N上的苯甲酰基被叔丁氧羰基取代。结构上的特性使得多西他赛具有更高的微管亲和力。其作用机制与紫杉醇类似,但与微管结合不改变原丝的数目,这一点与目前临床应用的大多数纺锤体毒性药物不同^[9-11]。

1.1.3 白蛋白结合型紫杉醇

通过纳米技术将疏水性紫杉醇与人血白蛋白结合而产生的新型紫杉类药物,无需使用溶剂,利用了白蛋白天然的独特转运机制(gp60-溶蛋白-SPARC),即受体介导胞转作用、高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),促进药物更多地进入肿瘤细胞内,达到较高的肿瘤细胞内浓度从而增加药物疗效^[12]。

1.1.4 脂质体紫杉醇

脂质体紫杉醇是由磷脂、胆固醇等构成的类似于细胞膜磷脂双分子层结构的脂质体包载紫杉醇,旨在提高水溶性且无需添加聚氧乙基蓖麻油,无需使用溶剂。具有类细胞结构,进入人体后易被网状内皮系统摄取,富集于网状内皮系统较丰富的器官,如肝脏、脾脏和淋巴结,而在心脏、肾脏中分布较少,表明脂质体紫杉醇较普通紫杉醇更易从血管渗透到肿瘤组织,具有淋巴结和网状内皮系统组织器官被动靶向性^[13]。

1.2 常用紫杉类药物适应证

在中国获批的适应证有所不同（表1）^[14-19]。

紫杉类药物是应用较为广泛的抗癌药，但其

表1 紫杉类药物在中国获批的适应证

药物	获批适应证
紫杉醇注射液	进展期卵巢癌的一线和后线治疗，淋巴结阳性的乳腺癌在含多柔比星标准方案联合化疗后的辅助治疗，转移性乳腺癌联合化疗失败或辅助化疗6个月内复发的乳腺癌、非小细胞肺癌、获得性免疫缺陷综合征相关卡波西肉瘤的二线治疗
多西他赛	局部晚期或转移性乳腺癌、局部晚期或转移性非小细胞肺癌、激素难治性转移性前列腺癌、既往未接受过化疗的晚期胃癌（包括胃食管结合部腺癌）
白蛋白结合型紫杉醇	适用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌或辅助化疗6个月内复发的乳腺癌（除非有临床禁忌，既往化疗中应包含一种蒽环类抗癌药）
紫杉醇脂质体	卵巢癌的一线化疗及后线卵巢转移性癌的治疗，曾用过含多柔比星标准化疗的乳腺癌患者的后续治疗或复发患者的治疗，与顺铂联合用于不能手术或放疗的非小细胞肺癌患者的一线化疗

2 剂量密集化疗

2.1 剂量密集化疗的由来

20世纪70年代Norton教授基于Gompertzian曲线，提出了Norton-Simon假说：肿瘤生长的初始阶段癌细胞增殖较快，但增长至一定体积时癌细胞增殖速度会减慢；而化疗时，肿瘤体积的缩小速度与肿瘤再生长的速度成正比。若肿瘤细胞未被完全杀灭，化疗间歇期残余肿瘤组织体积倍增时间则更短，即残余肿瘤细胞增殖速度较化疗前更快。如果在肿瘤细胞再生长的早期给予化疗药物（即减少治疗间隔时间），则能取得更显著的杀伤作用，最大程度地杀灭肿瘤细胞^[20-21]。即剂量密集化疗缩短肿瘤再生长时间、作用于更小的肿瘤、获得更强的全肿瘤杀伤作用。因此上述假说的提出为剂量密集化疗方案的临床应用提供了转化研究思路。

2.2 剂量密集化疗的定义

剂量密集化疗是指相对于传统的每3周1次的最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）化疗，采用MTD或较小剂量但给药间隔时间缩短的化疗。例如紫杉醇传统给药为175 mg/m²（每3周1次），而常见的紫杉醇密集化疗方案包括80~90 mg/m²（每周1次）或175 mg/m²（每2周1次）。

3 紫杉类药物剂量密集化疗术后辅助临床应用

3.1 乳腺癌

多年来，紫杉类药物剂量密集方案逐渐成

为乳腺癌术后辅助化疗领域的研究热点，2019年，《Lancet》杂志上刊登了早期乳腺癌临床试验协作组（EBCTCG）关于剂量密集方案Meta分析的最新数据^[22]，其中含紫杉类药物剂量密集（每2周1次）方案较标准（每3周1次）方案能够降低患者的任何复发率（24.0% vs 28.3%），10年绝对获益率为4.3%（RR=0.83，95% CI: 0.76~0.91，*P*<0.000 1），并降低患者乳腺癌死亡率（16.8% vs 19.6%），10年绝对获益率为2.8%（RR=0.86，95% CI: 0.77~0.96，*P*<0.000 1）。但大规模临床试验数据仅证实含紫杉醇（注射液）剂量密集方案较既往标准方案，即紫杉醇175 mg/m²（每3周1次）临床应用更为有效且安全（表2）。目前含紫杉醇（注射液）的剂量密集方案临床应用如下。

3.1.1 周疗方案：紫杉醇（注射液）80 mg/m²（每周1次）

ECOG1199研究^[23]纳入腋窝淋巴结阳性或高危淋巴结阴性早期乳腺癌患者，接受多柔比星和环磷酰胺4个周期的治疗后随机接受传统紫杉醇/多西他赛3周标准方案或剂量密集周疗方案。随访12年结果显示，紫杉醇周疗方案较紫杉醇3周标准方案显著改善无疾病生存期（disease-free survival, DFS）（HR=0.84，*P*=0.011），并有延长总生存期（overall survival, OS）的趋势（HR=0.87，*P*=0.09）。亚组分析提示，三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）

患者更能从紫杉醇周疗方案中获益 (DFS: HR=0.69, $P=0.01$; OS: HR=0.69, $P=0.019$)。

表2 含紫杉醇密集剂量方案在乳腺癌患者中的推荐治疗方案

适用人群	含紫杉醇密集方案给药方式及剂量周期
T ₁₋₃ N ₁₋₂ /高危T ₂₋₃ N ₀ 淋巴结阴性(N ⁻)早期乳腺癌	AC→P周疗方案: 多柔比星60 mg/m ² , 环磷酰胺600 mg/m ² , AC方案每3周1次, 重复4次。之后紫杉醇周疗剂量密集方案: 12个周期, 80 mg/m ²
淋巴结阳性(N ⁺)II~IIIa的原发性乳腺癌	AC→P双周方案: 多柔比星60 mg/m ² , 环磷酰胺600 mg/m ² , AC方案每2周1次, 重复4次。之后紫杉醇双周剂量密集方案: 4个周期, 175 mg/m ²
淋巴结阳性(N ⁺)早期乳腺癌	EC→P双周方案: 表柔比星90 mg/m ² , 环磷酰胺600 mg/m ² , EC方案每2周1次, 重复4次。之后紫杉醇双周剂量密集方案: 4个周期, 175 mg/m ²
不少于4个腋窝淋巴结阳性的乳腺癌	EPC强化给药方案: 表柔比星150 mg/m ² , 紫杉醇225 mg/m ² , 环磷酰胺2 500 mg/m ² , 每2周1次, 所有药物均使用3个周期

A: 多柔比星; C: 环磷酰胺; P: 紫杉醇; E: 表柔比星。^{*}: 德国人在该临床试验中使用的表柔比星剂量较高, 证明是安全有效的, 但该用量无中国人使用的循证医学证据

3.1.2 双周方案: 紫杉醇(注射液)175 mg/m²(每2周1次)

CALGB9741研究^[24]证实含紫杉醇的双周剂量密集方案较3周标准方案用于腋窝淋巴结阳性早期乳腺癌的辅助化疗, 显著改善了患者的DFS (RR=0.74, $P=0.10$)和OS (RR=0.69, $P=0.13$)。其中雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性的患者, 双周方案较标准方案DFS及OS获益更高^[25]。GIM2研究^[26]纳入了2 091例早期淋巴结阳性乳腺癌患者, 中位随访7年, 结果同样显示, 双周剂量密集方案较3周标准方案显著延长了患者的DFS (HR=0.77, 95% CI: 0.65~0.92, $P=0.004$)和OS (HR=0.65, 95% CI: 0.51~0.84, $P=0.001$)。

3.1.3 强化方案: 紫杉醇(注射液)225 mg/m²(每2周1次)

AGO研究^[27]纳入累及不少于4个腋窝淋巴结的乳腺癌患者, 随机至剂量密集组(ddEPC组): 表柔比星、紫杉醇(225 mg/m²)和环磷酰胺每2周 vs 标准组(EC→P组): 表柔比星/环磷酰胺序贯紫杉醇每3周。随访10年结果提示, ddEPC组较EC→P组显著降低了26%的复发风险 (HR=0.74, 95% CI: 0.63~0.87, 单侧 $P=0.000$

14), 无事件生存率(event-free survival, EFS)分别为56% (95% CI: 0.52~0.60)和47% (95% CI: 0.43~0.52)。同时ddEPC组较EC→P组显著降低了28%的死亡风险 (HR=0.72, 95% CI: 0.60~0.87, 双侧 $P=0.000 7$)。在10枚以上腋窝淋巴结转移阳性亚组中, ddEPC组和EC→P组的10年OS率分别为62%和48% (HR=0.66, $P=0.001 6$), 使死亡风险进一步降低了34%。

从国内外各大指南推荐可以看出(表3), 紫杉醇剂量密集方案在乳腺癌术后辅助治疗中占有重要地位。如何从传统化疗方案实现向剂量密集方案临床应用的改变, 还需更长期的临床实践探索。

表3 紫杉类药物剂量密集化疗方案术后辅助指南推荐

指南	辅助化疗方案	推荐人群
《NCCN乳腺癌指南(2019)》 ^[4]	双周紫杉醇剂量密集	HER2阴性乳腺癌
《ESMO早期乳腺癌指南(2019)》 ^[5]	紫杉醇剂量密集	高增殖乳腺癌
《ASCO指南(2016)》 ^[28]	双周/周疗紫杉醇剂量密集	高危早期乳腺癌
《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》 ^[3]	紫杉醇剂量密集	TNBC
《CSCO乳腺癌指南(2019)》 ^[2]	紫杉醇剂量密集	部分化疗可耐受高危乳腺癌

专家观点: 含紫杉醇(注射液)剂量密集方案的获益人群为淋巴结阳性(N⁺)、淋巴结阴性(N⁻)伴高危复发风险及TNBC患者。推荐紫杉醇(注射液)周疗方案用于TNBC, 双周方案用于淋巴结阳性(N⁺)、淋巴结阴性(N⁻)伴高危复发风险乳腺癌的术后辅助治疗(乳腺癌术后复发风险见表4)。而多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇及脂质体紫杉醇的剂量密集疗法, 目前在乳腺癌辅助治疗中尚无获益的证据。

3.2 卵巢癌

目前紫杉类药物剂量密集方案在卵巢癌中的应用较为局限, 仅建议使用紫杉醇(注射液)周疗方案, 即紫杉醇80 mg/m²(每周1次)。

JGOG 3016研究^[29]在日本纳入637例II~IV期上皮型卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者, 随机接受标准紫杉醇(紫杉醇180 mg/m², 3 h静脉注射, 每3周1次, 共6个周期)+卡铂方案[曲线下面积(area under curve,

表4 乳腺癌术后复发风险分组^[3]

危险度	判断要点	
	转移淋巴结	其他
低度	阴性	同时具备以下6条: 标本中病灶大小 (pT) ≤ 2 cm; 分级 I 级 ^a ; 瘤周脉管未见肿瘤侵犯 ^b ; ER和 (或) PR表达; HER2基因没有过度表达或扩增 ^c ; 年龄 ≥ 35岁
中度	阴性	以下6条至少具备1条: 标本中病灶大小 (pT) > 2 cm; 分级 II~III级; 有瘤周脉管肿瘤侵犯; ER和PR均缺失; HER2基因过度表达或扩增; 年龄 < 35岁
	1~3枚阳性	未见HER2基因过度表达和扩增且ER和 (或) PR表达
高度	1~3枚阳性	HER2基因过度表达或扩增或ER和PR缺失
	≥ 4枚	

^a: 组织学分级/核分级; ^b: 瘤周脉管侵犯存在争议, 它只影响腋淋巴结阴性患者的危险度分级, 但并不影响淋巴结阳性者的分级; ^c: HER2的测定必须采用有严格质量把关的免疫组织化学或荧光原位杂交法 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、色素原位杂交法 (chromogenic *in situ* hybridization, CISH) 检测

AUC) = 6, 第1天] 或紫杉醇剂量密集 (紫杉醇 80 mg/m², 1 h 静脉注射, 第1、8、15天各1次, 每3周重复, 共6个周期) + 卡铂 (AUC=6, 第1天) 方案。结果显示, 中位随访6.5年, 剂量密集组较标准组中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 显著增加 (28.2个月 vs 17.5个月, HR=0.76, 95% CI: 0.62~0.91, P=0.003 7), 中位OS显著延长 (100.5个月 vs 62.2个月, HR=0.79, 95% CI: 0.63~0.99, P=0.039 0)。亚组分析提示, 在术后残余病灶 > 1 cm 或病理学类型为浆液性组, 剂量密集方案均显著延长患者 PFS (17.6个月 vs 12.1个月, HR=0.71, 95% CI: 0.56~0.89, P=0.002 9; 28.7个月 vs 17.5个月, HR=0.70, 95% CI: 0.57~0.86, P=0.000 7) 及 OS (51.2个月 vs 33.5个月, HR=0.75, 95% CI: 0.57~0.97, P=0.002 7; 100.5个月 vs 61.2个月, HR=0.76, 95% CI: 0.59~0.97, P=0.025 2)。同时对研究中患者的组织病理学分析后发现^[30], 间质转化 (mesenchymal transition, MT) 型患者接受紫杉醇剂量密集方案的中位PFS比标准治疗方案有显著改善 (P=0.01), 提示MT型卵巢癌也可能是含紫杉醇剂量密集方案的获益人群。

但同上述研究不同, 另三项 III 期随机对照研究未能验证含紫杉醇剂量密集化疗方案在卵巢癌中的绝对获益。GOG-0262研究^[31]评估了初治 IV 期或不能根治切除的 III 期卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者接受周疗或每3周疗紫杉醇+每3周卡铂±贝伐珠单抗的疗效。结果发现, 两组中位PFS (HR=0.89, 95% CI: 0.74~1.06, P=0.18) 及中位OS (HR=0.94, 95%

CI: 0.72~1.23) 差异均无统计学意义。仅在未接受贝伐珠单抗的亚组患者中, 紫杉醇剂量密集方案较标准方案改善中位PFS (14.2个月 vs 10.3个月, HR=0.62, 95% CI: 0.40~0.95, P=0.03), 提示不接受贝伐珠单抗的患者可能是紫杉醇剂量密集方案的获益人群。ICON8研究^[32]纳入了1566例上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者 (主要为欧洲患者), 随机分组接受6个周期的每3周标准给药方案 (第1组卡铂AUC为5/6+紫杉醇175 mg/m²), 或两种包含紫杉醇每周密集给药的不同方案 (第2组卡铂AUC为5/6+紫杉醇80 mg/m², 每周1次; 第3组卡铂AUC为2+紫杉醇80 mg/m², 每周1次)。研究发现, 紫杉醇剂量密集治疗方案均无获益, 标准给药方案组的PFS为24.4个月, 而第2组和第3组的PFS分别为24.9 (HR=0.92, 95% CI: 0.77~1.09, P=0.45) 和25.3个月 (HR=0.94, 95% CI: 0.79~1.12, P=0.56)。同样MITO-7研究^[33]纳入了822例 I C~IV 期初治卵巢癌患者, 随机接受标准3周方案 (卡铂AUC为6+紫杉醇175 mg/m², 每3周1次, 共6个疗程) 或紫杉醇密集组 (卡铂AUC为2+紫杉醇60 mg/m², 每周1次, 共18周)。中位随访22.3个月, 紫杉醇密集组和标准3周方案组的中位PFS分别为18.3个月和17.3个月 (HR=0.96, P=0.66); 2年OS率分别为77.3% vs 78.9% (HR=1.20, P=0.22)。但对所有患者生活质量量表评分分析发现, 紫杉醇密集方案组优于3周标准方案组 (P<0.000 1), 且紫杉醇密集方案组具有更轻的不良反应: 3/4级粒细胞缺乏 (42.0% vs 50.0%), 发热性粒细胞缺乏 (0.5%

vs 3.0%)，3/4级血小板减少(1.0% vs 7.0%)， ≥ 2 级神经毒性反应(6.0% vs 17.0%)，2级脱发(29.0% vs 59.0%)。

含紫杉醇密集剂量化疗方案在卵巢癌患者中的推荐治疗方案详见表5。

表5 含紫杉醇密集剂量化疗方案在卵巢癌患者中的推荐治疗方案

适用人群	含紫杉醇密集方案给药方式及剂量周期
II~IV期上皮型卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌	紫杉醇联合卡铂方案：卡铂AUC6静脉滴注 > 1 h，第1天，紫杉醇80 mg/m ² 静脉滴注 > 1 h，第1、8、15天各1次，每3周重复，共6个疗程

专家观点：3周方案仍为目前卵巢癌标准化疗方案，但周疗方案的安全性较好。特殊类型上皮性卵巢癌或不适用贝伐珠单抗的患者，可考虑紫杉醇周疗方案。

3.3 肺癌

IFCT-0501研究^[34]评估了70岁以上晚期肺癌患者接受紫杉醇联合卡铂剂量密集化疗方案或长春瑞滨/吉西他滨单药化疗方案的疗效。结果发现，两组间中位OS差异有统计学意义，双药密集剂量化疗方案10.3个月，单药化疗方案为3.2个月(HR=0.64, 95% CI: 0.52~0.78, $P < 0.000 1$)，1年生存率分别为44.5% (95% CI: 37.9~50.9)和25.4% (95% CI: 19.9~31.3)。这提示 > 70 岁的老年非小细胞肺癌患者可能是紫杉类药物联合卡铂剂量密集化疗方案的获益人群。另一项随机对照临床试验^[35]纳入了1 052例III B/IV期非小细胞肺癌患者，随机接受3周标准方案(卡铂AUC为6+紫杉醇注射液200 mg/m²，每3周1次，共4个周期)或紫杉醇密集剂量化疗方案(白蛋白结合型紫杉醇100 mg/m²，每周1次，卡铂AUC为6，每3周1次，共4个周期)。紫杉醇密集剂量组和3周标准方案组的总缓解率分别为33%和25% (95% CI: 1.082~1.593, $P = 0.005$)；中位PFS分别为6.3和5.8个月(HR=0.902, 95% CI: 0.767~1.060, $P = 0.214$)；中位OS分别为12.1和11.2个月(HR=0.922, 95% CI: 0.797~1.066, $P = 0.271$)。

含紫杉醇密集剂量化疗方案在肺癌患者中的推荐治疗方案详见表6。

表6 含紫杉醇密集剂量化疗方案在肺癌患者中的推荐治疗方案

适用人群	含紫杉醇密集剂量化疗方案给药方式及剂量周期
70岁以上的晚期非小细胞肺癌患者	紫杉醇联合卡铂方案：卡铂AUC为6，第1天，紫杉醇90 mg/m ² ，第1、8、15天各1次，每28 d重复，共4个疗程

专家观点：非小细胞肺癌患者可应用放疗联合含紫杉类剂量密集化疗方案，放疗期间应用卡铂AUC为2，紫杉醇45~50 mg/m²，每周1次，之后补充紫杉醇200 mg/m²联合卡铂AUC为6，每3周1次，连续2个周期。70岁的老年非小细胞肺癌患者可能是紫杉类药物联合卡铂剂量密集化疗方案的获益人群。但含紫杉类剂量密集方案在肺癌的术后辅助治疗应用仍需更多临床实践证明。

3.4 胃癌

一项III期研究(FLOT4-AIO)^[36]通过纳入716例可切除的胃/胃食管交界癌患者，分别予以FLOT化疗方案(氟尿嘧啶2 600 mg/m²，亚叶酸钙200 mg/m²，奥沙利铂85 mg/m²，联合多西他赛50 mg/m²)，每2周1次(第1天给药)，术前术后各4个周期；或ECF/ECX化疗方案(表柔比星50 mg/m²，顺铂60 mg/m²，氟尿嘧啶200 mg/m²或卡培他滨1 250 mg/m²，第1~14天)，每3周1次(第1天给药)，术前、术后各3个周期。FLOT组较ECF/ECX组显著延长患者中位PFS和OS，中位PFS分别为30和18个月(HR=0.75, 95% CI: 0.62~0.91, $P = 0.004$)，中位OS分别为50和35个月(HR=0.77, 95% CI: 0.63~0.94, $P = 0.012$)，因此FLOT已成为标准围手术期化疗方案。在晚期胃癌中，一项I/II期临床研究^[37]纳入了98例晚期胃癌患者，予以患者改良D-FOX化疗方案(多西他赛50 mg/m²，氟尿嘧啶2 200 mg/m²，联合奥沙利铂85 mg/m²)，每2周1次(第1天给药)，患者中位PFS和中位OS分别为6.5 (95% CI: 5.5~9.5)和11.1个月(95% CI: 9.4~18.8)。另一项随机对照试验^[38]纳入85例进展期胃癌或胃食管交界处腺癌患者，随机予以改良DCF化疗方案(多西他赛40 mg/m²，第1天；顺铂40 mg/m²，第3天；氟尿嘧啶2 000 mg/m²)每2周1次，或标准DCF化疗方案(多西他赛75 mg/m²，第1天；顺铂

75 mg/m², 第3天; 氟尿嘧啶750 mg/m²) 每3周1次, 发现改良DCF化疗方案治疗6个月的PFS达标率为63% (95% CI: 48%~75%), 与常规化疗方案6个月的PFS达标率 (53%, 95% CI: 34%~69%) 差异有统计学意义, 两组中位OS分别为18.8和12.6个月 ($P=0.007$)。

含紫杉类药物密集剂量化疗方案在胃癌患者中的推荐治疗方案详见表7。

表7 含紫杉类药物密集剂量化疗方案在胃癌患者中的推荐治疗方案

适用人群	含紫杉类药物密集方案给药方式及剂量周期
胃/胃食管交界处癌围手术期	氟尿嘧啶2 600 mg/m ² ; 亚叶酸钙200 mg/m ² , 第1天; 奥沙利铂85 mg/m ² ; 多西他赛45~50 mg/m ² , 第1天; 每2周1次
晚期胃癌	多西他赛50 mg/m ² , 第1天; 氟尿嘧啶2 200 mg/m ² ; 奥沙利铂85 mg/m ² , 第1天; 每2周1次 多西他赛40 mg/m ² , 第1天; 顺铂40 mg/m ² , 第3天; 氟尿嘧啶2 000 mg/m ² ; 每2周1次

专家观点: 含多西他赛的双周剂量密集方案 (FLOT) 已作为胃/胃食管交界处癌标准的围手术期辅助化疗方案, 同时含多西他赛的双周剂量密集方案 (D-FOX/改良DCF) 可用于晚期胃癌及胃/胃食管交界处腺癌^[39]。

3.5 胰腺癌

MPACT III期结果指出^[40], 予以861例转移性胰腺癌患者随机白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨单周治疗方案或吉西他滨单药方案, 结果表明, 两组中位OS分别为8.5和6.7个月 (HR=0.72, 95% CI: 0.62~0.83, $P<0.001$); 中位PFS分别为5.5和3.7个月 (HR=0.69, 95% CI: 0.58~0.82, $P<0.001$), 1年生存率分别为35%和22%; 2年生存率分别是9%和4%。

含白蛋白结合型紫杉醇密集剂量化疗方案在胰腺癌患者中的推荐治疗方案详见表8。

表8 含白蛋白紫杉醇密集剂量化疗方案在胰腺癌患者中的推荐治疗方案

适用人群	含白蛋白结合型紫杉醇密集方案给药方式及剂量周期
转移性胰腺癌患者	白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m ² , 吉西他滨1 000 mg/m ² , 第1、8、15天各1次, 每4周为1个周期, 共治疗6个周期

专家观点: 对于一般状况较好的局部晚期胰腺癌、远处转移的患者, 一线治疗可采用吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇^[41], 但含紫杉类药物剂量密集方案在胰腺癌的术后辅助治疗应用仍需更多临床实践证明。

3.6 头颈部肿瘤

一项回顾性研究^[42]纳入117例复发/转移性头颈部鳞癌患者, 予以患者单周紫杉醇+卡铂化疗方案。结果表明, 中位PFS为4.4个月 (95% CI: 3.4~5.0), 中位OS为8.0个月 (95% CI: 5.4~10.7)。另一项回顾性研究^[43]纳入86例复发/转移性头颈部鳞癌, 患者分别接受单周紫杉醇+西妥昔单抗化疗方案和EXTREME治疗方案 (西妥昔单抗、氟尿嘧啶、顺铂/卡铂)。结果表明, 单周治疗方案的PFS显著长于EXTREME治疗方案 (6.0个月 vs 5.0个月, $P=0.027$)。

含紫杉醇密集剂量化疗方案在头颈部肿瘤患者中的推荐治疗方案详见表9。

表9 含紫杉醇密集剂量化疗方案在头颈部肿瘤患者中的推荐治疗方案

适用人群	含紫杉醇密集方案给药方式及剂量周期
头颈部鳞癌患者	紫杉醇80 g/m ² , 第1、8、15天各1次, 卡铂AUC为5, 第1天, 每4周为1个周期, 共6个周期 紫杉醇80 mg/m ² , 西妥昔单抗400 mg/m ² , 每周1次, 可一直应用到疾病进展

专家观点: 复发转移性头颈部鳞癌的一线治疗中推荐应用顺铂/卡铂+紫杉醇/多西他赛±西妥昔单抗^[44], 但含紫杉类药物剂量密集方案在头颈部肿瘤的术后辅助治疗应用仍需更多临床实践证明。

4 紫杉类药物常见不良反应及管理

4.1 骨髓抑制

紫杉类药物所致骨髓抑制作用是较为严重的不良反应。紫杉类药物对骨髓的抑制与剂量相关, 抑制程度随剂量的增加而加重。剂量密集化疗使用紫杉醇80~90 mg/m²周疗方案时骨髓抑制较轻, 而175 mg/m²双周方案时骨髓抑制重, 需预防性使用粒细胞刺激集落因子。长效粒细胞刺激集落因子的半衰期为47~56 h, 因此建议在化疗

后24~72 h使用,但不建议在周疗方案期间使用。另外,紫杉类药物对血小板、红细胞也有细胞毒性作用,因此在治疗过程中应动态监测血液学毒性。发生血液学毒性应该按照国外指南^[45]进行处理,按不良反应级别对紫杉类药物进行减量,根据患者情况必要时输成分血或全血^[46]。

4.2 过敏反应

紫杉类药物发生过敏反应的发生率为30%~41%,严重过敏反应发生率为2%~5%^[47]。其过敏反应主要表现为皮肤瘙痒、潮红、呼吸困难、恶心、弥漫性荨麻疹、血管性水肿等,严重者可导致死亡。严重过敏反应几乎都发生在给药后的2~3 min,大多数患者发生于首次或第2次用药时,因此前两次使用时建议采用标准的预防措施。输注紫杉类药物前(白蛋白结合型紫杉醇除外),可予以患者糖皮质激素联合组胺H1和H2受体拮抗剂预处理,预防超敏反应的发生。不同紫杉类药物过敏反应预处理的具体方式见表10。

尽管应用糖皮质激素预处理方案可减低接受紫杉类药物治疗患者的过敏反应发生风险,但部分患者会出现激素相关不良反应(如医源性库欣综合征、肾上腺皮质功能减退、并发感染等)。针对可能出现的激素相关不良反应,可选择糖皮质激素简化预处理方案,包括地塞米松减量预处理方案和地塞米松停药预处理方案(推荐用法详见表11),后者更适用于存在激素用药禁忌或使用激素易引起严重不良反应的患者。

值得注意的是,预处理方案并不能完全消除过敏反应的发生,因此在紫杉类药物输注过程中,需要观察患者情况,一旦出现过敏反应征兆,应立即停止药品输注并进行对症处理。若患者出现严重过敏反应,如血压下降,出现全身皮疹、红疹,且伴有支气管痉挛时,必须立即停药并给予对症治疗,随时监护患者的心跳、血压、呼吸,并告知患者及家属,此后严禁再次使用同种紫杉类药物^[47]。

表 10 不同类型紫杉类药物的过敏反应预处理方式

药物	过敏反应预处理方式
紫杉醇	给药前12 h及6 h口服地塞米松20 mg,或在用本品之前30~60 min静脉滴注地塞米松20 mg;治疗前30~60 min肌注苯海拉明(或其同类药)50 mg,静注西咪替丁300 mg或雷尼替丁50 mg
多西他赛	给药前1天服用地塞米松,每天2次,每次8 mg,持续3 d
白蛋白结合型紫杉醇	无须预处理
脂质体紫杉醇	给药前30 min给予静注地塞米松5~10 mg;肌注苯海拉明50 mg;静注西咪替丁300 mg

表 11 糖皮质激素简化预处理方案建议

方案	推荐用法
地塞米松减量预处理方案	紫杉醇前2个周期进行常规预处理,期间未发生超敏反应者从第3个周期开始,地塞米松剂量减半(输注前12、6 h分别口服地塞米松10 mg,或输注前30~60 min静脉滴注地塞米松10 mg),之后每个化疗周期地塞米松减量2 mg,剂量最低减至2 mg,H1和H2受体拮抗剂用法用量在每个化疗周期维持不变 ^[48-50]
地塞米松停药预处理方案	紫杉醇前2个周期进行常规预处理,期间未发生超敏反应者从第3个周期开始停止使用地塞米松预处理,H1和H2受体拮抗剂用法用量在每个化疗周期维持不变 ^[51-53]

*:该预处理方案缺乏国内大型临床试验数据,仍需大样本、前瞻性临床研究加以验证

4.3 神经系统

紫杉类药物的神经毒性反应主要包括自主神经毒性、周围神经毒性、运动神经毒性、肌病及中枢神经系统毒性等^[54-55]。神经毒性是紫杉醇引起的常见不良反应,也是紫杉醇限制用药剂量的主要原因。但由于目前临床缺乏统一规范的诊断标准,不同研究间神经毒性的发病率波动极大,而应用的紫杉类药物剂量、化疗周期、输注时间和速度、是否联用铂类等其他神经毒性药物、本身基础疾病等亦会影响药物的神经毒性。为便于在治疗前评估个体发生神经毒性的风险及程度,部分研究如ICON7致力于使用基因遗传标志物预测化疗相关性外周神经毒性的发生风险^[56]。

紫杉醇神经毒性表现在感觉系统主要为肢体麻木、触觉丧失、伴有疼痛性的感觉异常、灼热感。大多数患者呈现典型的手套-袜套样分布,但不涉及运动神经系统症状,具有剂量蓄积性。上述神经病变通常会在治疗终止后3个月左右缓解,而多西他赛诱发的神经病变在治疗终止后

一般会自行缓解^[54-55]。在治疗期间,感觉异常和神经性疼痛将会一定程度地影响患者的生活质量^[57]。临床上通常使用神经营养药物(如氨磷汀、谷氨酰胺、乙酰左旋肉碱和维生素E、B6等)预防和改善感觉异常的症状;而神经性疼痛对症治疗常用药物则包括各种阿片类镇痛药、三环类抗抑郁药、抗惊厥药、5-羟色胺再摄取抑制剂类和非甾体类抗炎药物,但上述治疗方案还未经过大规模随机对照临床试验验证^[58-59]。

4.4 心血管系统

紫杉类药物可以引发心律失常,一般临床上较常见的是无症状性或者可逆性心动过缓,患者可能出现心肌缺血、心肌梗死、室性心动过速、房室束支传导阻滞等症状。心功能不全的患者在使用本品时需持续进行心脏监护。紫杉醇(150 mg/m²)和多柔比星(50 mg/m²)合用治疗乳腺癌的有效率可达到46%,但是心力衰竭的发生率也会增加20%,可能的原因是紫杉醇使多柔比星的体内清除率下降30%,特别是紫杉醇在多柔比星前3 h给药毒性最大。有临床研究显示,多西他赛也使多柔比星的毒性增加,其机制可能是多西他赛能使多柔比星引起的心肌细胞凋亡增加,尽管在药代动力学方面先用多西他赛会减缓多柔比星的葡萄糖苷酸化,但总的来说对临床疗效和不良事件方面均无显著影响。此外,由于紫杉类药物与顺铂联合应用时心脏毒性明显增加,因此,对本身患有心脏疾病的患者使用紫杉类药物要格外重视^[60]。

4.5 关节痛、肌痛

关节痛、肌痛发生的频率和严重程度与紫杉醇治疗的剂量或者给药时间没有显著的相关性。半数以上接受紫杉类药物治疗的患者存在关节痛或肌痛;但一般症状较轻且通常呈一过性,在紫杉醇治疗后2~3 d出现,之后几天内恢复。一项系统性综述显示,在紫杉类化疗药物中,多西他赛和白蛋白结合型紫杉醇相关的关节痛、肌痛的发生率较低,虽然没有确证性证据证明非甾体类抗炎药的临床疗效,但该类药物经常被用于缓解化疗药物相关的关节痛、肌痛^[61]。

4.6 肝功能

紫杉类药物对肝功能的损害主要表现为碱性磷酸酶升高、胆红素升高、谷草转氨酶升高及血清转氨酶升高,治疗前后应对患者进行肝功能检查,对于有肝胆疾病的患者应谨慎观察,及时给予保肝、降酶治疗^[62]。

4.7 胃肠道

使用紫杉类药物治疗期间,患者可能会出现轻到中度胃肠道反应,如恶心、呕吐、口腔溃疡及腹泻等。对于胃肠道反应较为严重的患者,应检测其电解质平衡情况。尤其是对体质虚弱或者精神负担较重的患者,其胃肠道反应症状应更为明显,可予以止吐药预防^[63]。

4.8 其他

包括乏力、头痛、脱发等。另外紫杉类药物静脉给药还可引起注射部位反应(包括静脉和局部炎症、药物渗出等)的发生^[64]。

[参 考 文 献]

- [1] YANG C P, HORWITZ S. Taxol®: the first microtubule stabilizing agent [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): E1733.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.V1.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) breast cancer (2019.V1) [EB/OL]. <https://www.nccn.org/patients>.
- [5] CARDOSO F, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [6] WEAVER B A. How taxol/paclitaxel kills cancer cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(18): 2677-2681.
- [7] WANG P, WANG H, HUANG Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1714-1727.
- [8] LI Y, ZHANG G, PFEIFER B A. Current and emerging options for taxol production [J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2015, 148: 405-425.
- [9] BISSERY M C, NOHYNEK G, SANDERINK G J, et al. Docetaxel (taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part

- I : preclinical experience [J] . *Anticancer Drugs*, 1995, 6(3): 339–355, 363–368.
- [10] JENNEWEIN S, CROTEAU R. Taxol: biosynthesis, molecular genetics, and biotechnological applications [J] . *Appl Microbiol Biotechnol*, 2001, 57(1–2): 13–19.
- [11] DE WEGER V A, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H M. Cellular and clinical pharmacology of the taxanes docetaxel and paclitaxel—a review [J] . *Anticancer Drugs*, 2014, 25(5): 488–494.
- [12] YARDLEY D A. Nab–paclitaxel mechanisms of action and delivery [J] . *J Control Release*, 2013, 170(3): 365–372.
- [13] BOCCI G, DI PAOLO A, DANESI R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel [J] . *Angiogenesis*, 2013, 16(3): 481–492.
- [14] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南 (CABC 2015) [J] . *癌症进展*, 2015, 3(13): 223–245.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer (2019.V1) [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [16] RAY–COQUARD I, MORICE P, LORUSSO D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv1–iv18.
- [17] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) non-small cell lung cancer (2019.V5) [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [18] PLANCHARD D, POPAT S, KERR K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv192–iv237.
- [19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肺癌诊疗指南 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [20] NORTON L. A Gompertzian model of human breast cancer growth [J] . *Cancer Res*, 1988, 48(24 Pt 1): 7067–7071.
- [21] NORTON L. Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer [J] . *Semin Oncol*, 1997, 24(4 Suppl 10): S10–3–S10–10.
- [22] GRAY R, BRADLEY R, BRAYBROOKE J, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials [J] . *Lancet*, 2019, 393(10179): 1440–1452.
- [23] SPARANO J A, ZHAO F, MARTINO S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2353–2360.
- [24] CITRON M L, BERRY D A, 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.
- [25] GREGORY W M, TWELVES C J, BELL R, et al. Characterizing and quantifying the effects of breast cancer therapy using mathematical modeling [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(2): 303–311.
- [26] DEL MASTRO L, DE PLACIDO S, BRUZZI P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2015, 385(9980): 1863–1872.
- [27] MÖBUS V, JACKISCH C, LÜCK H J, et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial [J] . *Ann Oncol*, 2017, 29(1): 178–185.
- [28] RUNOWICZ C D, LEACH C R, HENRY N L, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline [J] . *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 43–73.
- [29] KATSUMATA N, YASUDA M, ISONISHI S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial [J] . *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 1020–1026.
- [30] MURAKAMI R, MATSUMURA N, TANABE H, et al. Is the mesenchymal transition subtype more responsive to dose dense taxane chemotherapy combined with carboplatin (ddTC) than to conventional taxane and carboplatin chemotherapy (TC) in high grade serous ovarian carcinoma: a survey of Japanese gynecology oncology group study (JGOG3016A1) [J] . *Gynecol Oncol*, 2019, 153(2): 312–319.
- [31] CHAN J K, BRADY M F, PENSON R T, et al. Weekly vs every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer [J] . *N Engl J Med*, 2016, 374(8): 738–748.
- [32] CLAMP A R, MCNEISH I, DEAN A, et al. 9290_PR 'ICON8: a GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression-free survival (PFS) analysis [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 5): 627.
- [33] PIGNATA S, SCAMBIA G, KATSAROS D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 396–405.
- [34] QUOIX E, ZALCMAN G, OSTER J P, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell

- lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial [J] . Lancet, 2011, 378(9796): 1079-1088.
- [35] SOCINSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial [J] . J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2055-2062.
- [36] AL-BATRAN S E, HARTMANN J T, HOFHEINZ R, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. [J] . Lancet, 2019, 393(10184): 1948-1957.
- [37] BLUM MURPHY M A, QIAO W, MEWADA N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction [J] . Am J Clin Oncol, 2018, 41(4): 321-325.
- [38] SHAH M A, JANJIGIAN Y Y, STOLLER R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium [J] . J Clin Oncol, 2015, 33(33): 3874-3879.
- [39] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) gastric cancer (2019.V2) [EB/OL] . <https://www.nccn.org/professionals/physiangls/default.aspx>.
- [40] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J] . N Engl J Med, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [41] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) pancreatic adenocarcinoma (2019.V3) [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- [42] PÊTRE A, DALBAN C, KARABAJAKIAN A, et al. Carboplatin in combination with weekly paclitaxel as first-line therapy in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma unfit to EXTREME schedule [J] . Oncotarget, 2018, 9(31): 22038-22046.
- [43] NAKANO K, MARSHALL S, TAIRA S, et al. A comparison of weekly paclitaxel and cetuximab with the EXTREME regimen in the treatment of recurrent/metastatic squamous cell head and neck carcinoma [J] . Oral Oncol, 2017, 73: 21-26.
- [44] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) head and neck cancers (2014) [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- [45] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hematopoietic growth factor (2019.V2) [EB/OL] . 2019-03-27/2019-04-30. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
- [46] MARUPUDI N I, HAN J E, LI K W, et al. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies [J] . Expert Opin Drug Saf, 2007, 6(5): 609-621.
- [47] 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见专家组, 中国肿瘤科相关专家小组. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见 [J] . 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 1023-1027.
- [48] ZIDAN J, HUSSEIN O, ABZAH A, et al. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel [J] . Med Oncol, 2008, 25(3): 274-278.
- [49] BRAVERMAN A S, RAO S, SALVATTI M E, et al. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration [J] . Chemotherapy, 2005, 51(2-3): 116-119.
- [50] NOKIHARA H, YAMAMOTO N, OHE Y, et al. Pharmacokinetics of weekly paclitaxel and feasibility of dexamethasone taper in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer [J] . Clin Ther, 2016, 38(2): 338-347.
- [51] TANPIPATTANAKUL W, POOVORAWAN N, RATTANANUPONGT, et al. Feasibility of withholding dexamethasone premedication for hypersensitivity reactions associated with paclitaxel administration [J] . 2017, 10(4): 371-377.
- [52] BERGER M J, DUNLEA L J, RETTIG A E, et al. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction [J] . Support Care Cancer, 2012, 20(9): 1991-1997.
- [53] QUOCK J, DEA G, TANAKA M, et al. Premedication strategy for weekly paclitaxel [J] . Cancer Invest, 2002, 20(5-6): 666-672.
- [54] GORNSTEIN E, SCHWARZ T L. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: mechanisms and unanswered questions [J] . Neuropharmacology, 2014, 76: 175-183.
- [55] ROWINSKY E K, DONEHOWER R C. Paclitaxel (taxol) [J] . N Engl J Med, 1995, 332(15): 1004-1014.
- [56] PARK S B, KWOK J B, ASHER R, et al. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient-versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial [J] . Ann Oncol, 2017, 28(11): 2733-2740.
- [57] MATSUOKA H, NAKAMURA K, MATSUBARA Y, et al. The influence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy on quality of life of gynecologic cancer survivors [J] . Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(7): 1394-1402.
- [58] TSUYUKI S, SENDA N, KANNG Y, et al. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group [J] . Breast Cancer Res Treat, 2016, 160(1): 61-67.
- [59] HARA Y, SAKAGAMI H, SHI H, et al. Partial protection of paclitaxel-induced neurotoxicity by antioxidants [J] . In Vivo, 2018, 32(4): 745-752.
- [60] PEREZ E A. Paclitaxel and cardiotoxicity [J] . J Clin Oncol, 1998, 16(11): 3481.

- [61] CHIU N, CHIU L, CHOW R, et al. Taxane-induced arthralgia and myalgia: a literature review [J] . J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(1): 56-67.
- [62] HO M Y, MACKEY J R. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer [J] . Cancer Manag Res, 2014, 6: 253-259.
- [63] PANAHI Y, SAADAT A, SAHEBKAR A, et al. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial [J] . Integr Cancer Ther, 2012, 11(3): 204-211.
- [64] BAKER J, AJANI J, SCOTTÉ F, et al. Docetaxel-related side effects and their management [J] . Eur J Oncol Nurs, 2009, 13(1): 49-59.

(收稿日期: 2019-09-20 修回日期: 2019-09-30)

执笔人:

胡夕春, 罗志国, 张晓伟

专家组成员:

- | | | | |
|-----|---------------------|-----|---------------------------|
| 胡夕春 | 复旦大学附属肿瘤医院 | 熊建萍 | 南昌大学第一附属医院 |
| 罗志国 | 复旦大学附属肿瘤医院 | 王晓红 | 内蒙古北方重工业集团有限公司医院 |
| 马 飞 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 刘新兰 | 宁夏医科大学总医院肿瘤医院 |
| 史艳侠 | 中山大学肿瘤防治中心 | 常红霞 | 山西省肿瘤医院 |
| 陆建伟 | 江苏省肿瘤医院 | 姚俊涛 | 陕西省肿瘤医院 |
| 张红梅 | 空军医科大学西京医院 | 刘继彦 | 四川大学华西医院 |
| 巴 一 | 天津医科大学肿瘤医院 | 柳 江 | 新疆维吾尔自治区人民医院 |
| 潘宏铭 | 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 | 杨润祥 | 云南省肿瘤医院 |
| 顾康生 | 安徽医科大学第一附属医院 | 方美玉 | 浙江省肿瘤医院 |
| 胡 毅 | 中国人民解放军总医院第一附属医院 | 郑 莹 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 陈 曦 | 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 | 陈 静 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 |
| 赵 达 | 兰州大学第一医院 | 孙 涛 | 辽宁省肿瘤医院(中国医科大学肿瘤医院) |
| 邹青峰 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 王东林 | 重庆市肿瘤医院(重庆市肿瘤研究所、重庆市癌症中心) |
| 谢伟敏 | 广西医科大学附属肿瘤医院 | 王 冬 | 重庆市肿瘤医院(重庆市肿瘤研究所、重庆市癌症中心) |
| 卢彦达 | 海南医学院第一附属医院 | 张晓伟 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 姜 达 | 河北医科大学第四医院 | 周 琦 | 重庆市肿瘤医院(重庆市肿瘤研究所、重庆市癌症中心) |
| 陈小兵 | 河南省肿瘤医院 | 杨慧娟 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 蔡 莉 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 | | |