

## 多西紫杉醇与紫杉醇联合吡柔比星和环磷酰胺在局部进展期乳腺癌化疗中致心脏毒性的观察

韩江琼, 陈云兰, 胡跃红, 周永春

(云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院, 云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 比较多西紫杉醇及紫杉醇联合吡柔比星 (THP) 和环磷酰胺 (CTX) 的化疗方案治疗局部进展期乳腺癌致心脏毒性的反应. **方法** 83 例局部进展期乳腺癌患者随机分成 A 组 42 例给予多西紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup>+THP 40 mg/m<sup>2</sup>+CTX 600 mg/m<sup>2</sup>; B 组 41 例给予紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>+THP 40 mg/m<sup>2</sup>+CTX 600 mg/m<sup>2</sup> 进行治疗 4 疗程监测其 24 h 动态心电图 (DCG) 进行统计分析. **结果** DCG 监测相关心脏毒性效应的心律失常、ST-T 改变发生率 A、B 两组分别为: 第 1 疗程前的 4.76%、4.87% 及第 2 疗程前的 7.14%、9.75% 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 第 3 疗程前的 16.66%、41.46% 及第 4 疗程后的 30.95%、68.29% 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). **结论** 多西紫杉醇 +THP+CTX 的化疗方案致心脏毒性的作用小于紫杉 +THP+CTX 的化疗方案, 就其对心脏副作用小方面值得在临床推广.

**[关键词]** 局部进展期乳腺癌; 心脏毒性; 动态心电图

**[中图分类号]** R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 03 - 0076 - 03

## Contrast Observation of Cardiotoxicity in Chemotherapy of Locally Advanced Breast Cancer with Docetaxel Versus Paclitaxel Plus Pirarubicin Hydrochloride and Cyclophosphamide

HAN Jiang - qiong, CHEN Yun - lan, HU Yue - hong, ZHOU Yong - chun

(The Tumor Hospital of Yunnan Province, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the cardiotoxicity in chemotherapy of locally advanced breast cancer (LABC) with docetaxel versus paclitaxel plus pirarubicin hydrochloride and cyclophosphamide. **Methods** Eighty-three patients with LABC were randomly assigned to group A (42 cases) and group B (41 cases) for treatment. Group A was given docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + THP 40 mg/m<sup>2</sup> + CTX 600 mg/m<sup>2</sup>, and group B was treated with paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + THP 40 mg/m<sup>2</sup> + CTX 600 mg/m<sup>2</sup>. 24 h dynamic electrocardiogram (DCG) was monitored during four courses for statistical analysis. **Results** The incidences of arrhythmia and ST-T change for groups A and B were 4.76% and 4.87% before the first course of treatment and 7.14% and 9.75% before the second course, respectively. There was no significant difference before and after treatment. However, compared with the incidences of 16.66% and 41.46% before the third course, the incidences of arrhythmia and ST-T change for groups A and B before the fourth course of treatment were 30.95% and 68.29%, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with paclitaxel, the combined regimen of docetaxel plus THP and CTX induced less cardiotoxicity for locally advanced breast cancer. The chemotherapy regiment was worth spreading in the clinic.

**[Key words]** Locally advanced breast cancer; Cardiotoxicity; 24 h dynamic electrocardiogram

**[基金项目]** 云南省科技厅应用基础研究基金项目资助 (2010CD081)

**[作者简介]** 韩江琼 (1976~), 女, 云南江川县人, 讲师, 医学硕士, 主要从事肿瘤内科临床研究工作.

**[通讯作者]** 陈云兰. E-mail: chenylan@126.com

女性常见恶性肿瘤之一乳腺癌,对其综合治疗的重要组成部分为新辅助化疗,是对局部进展期患者进行手术治疗之前所行的全身性辅助化疗,可使肿瘤降期而增加患者的手术机会<sup>[1]</sup>。但治疗癌症的许多化疗药物中有潜在的显著心脏毒性作用,可能对治疗效果产生严重不良反应且可能导致严重的并发症需要定期监测早期发现以便协调抉择处理。笔者对83例局部进展期乳腺癌患者进行多西紫杉醇与紫杉醇联合THP和CTX的化疗方案进行4疗程动态心电图(ambulatory electrocardiogram, DCG)监测对照研究,以评估其对心脏的毒性作用,为临床治疗提供其化疗药对心脏毒性作用的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择云南省肿瘤医院2009年1月至2011年12月完成新辅助化疗的83例局部进展期(ⅠB期~ⅢB期)女性乳腺癌患者入选本研究。入选标准:年龄45~65岁、空心针穿刺病理学或细胞学确诊为乳腺癌、初次治疗、临床分期ⅡB期致ⅢB期不伴远处转移、无其他组织并发肿瘤、常规检查无化疗禁忌、无基础心血管系统疾病。上述病例数字随机分为2组:多西紫杉醇组42例为A组,平均年龄(56.3±11.4)岁,紫杉醇组41例为B组,平均年龄(57.5±10.7)岁。组间比较年龄、原发肿瘤大小、病理分型、淋巴结阳性率、激素受体阳性率、HER-2阳性率、首次DCG结果差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究得到患者本人知情同意和医院伦理委员会批准。

### 1.2 化疗方案

A组给予多西紫杉醇75 mg/m<sup>2</sup>+THP40 mg/m<sup>2</sup>+CTX 600 mg/m<sup>2</sup>化疗方案。B组给予紫杉醇175 mg/m<sup>2</sup>+THP 40 mg/m<sup>2</sup>+CTX 600 mg/m<sup>2</sup>化疗方案。2组均为21 d 1个疗程,共完成4个疗程。每次化疗前均接受血常规、肝功能、肾功能、十二导联心电图检查,前三次化疗以每次化疗前行DCG检查,第四次于化疗后行DCG检查。治疗过程中每2~4 d查血常规,出现Ⅱ度以上骨髓抑制者应用G-CSF(人粒细胞集落刺激因子)进行治疗;对胃肠道反应严重者辅助5-羟色胺-3受体拮抗剂联合地塞米松进行止吐治疗;

### 1.3 方法

前3疗程化疗前及第4疗程后受检者随机均接受DCG检查。之后离线应用北京世纪纪科医疗

公司生产的MIC系列动态心电记录分析系统,将记录回放,通过人机对话去除干扰、伪差,每次均由同一主治医师出具诊断报告,按照窦性心律失常包括窦性心动过缓(窦缓);房性心律失常包括偶发房性早搏(偶发房早≤100次/24 h)、一般房性早搏(一般房早100~720次/24 h)、频发房性早搏(频发房早≥720次/24 h)、短阵房性心动过速(短阵房速);室性心律失常包括偶发室性早搏(偶发室早≤100次/24 h)、一般室性早搏(一般室早100~720次/24 h)、频发室性早搏(频发室早≥720次/24 h)、短阵室性心动过速(短阵室速)、成对室早;房室阻滞包括一度房室阻滞(I° AVB)、二度Ⅰ型房室阻滞(Ⅱ° I AVB)、二度Ⅱ型房室阻滞(Ⅱ° II AVB);缺血性ST-T改变(ST-T改变)分类归纳统计。其结果见表1。DCG诊断以黄宛主编的《临床心电图学》第6版为标准。

### 1.4 统计学分析

数据结果应用SPSS统计软件包进行分析,计量资料 $\chi^2$ 检验处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

DCG监测相关心脏毒性效应的心律失常、ST-T改变发生率A、B两组分别为:第1疗程前的4.76%、4.87%及第2疗程前的7.14%、9.75%无统计学差异;第3疗程前的16.66%、41.46%及第4疗程后的30.95%、68.29%差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1、表2。

## 3 讨论

近年来对肿瘤的治疗进展迅速,多种肿瘤在降低发病率及病死率方面取得极大进展,化疗仍作为主要治疗肿瘤的措施广泛应用于临床。但研究表明许多肿瘤幸存者发生心脏病的危险与肿瘤复发危险持平<sup>[2]</sup>。现在化疗药物中许多有潜在显著的心脏副作用,可能对治疗效果产生严重影响,并可能导致严重的并发症如心力衰竭、心肌病、心律失常等等。

临床广泛应用含紫杉类药物进行新辅助化疗,但基础研究表明紫杉醇可致周围神经病变及心脏毒性甚至可引起心脏性死亡<sup>[3]</sup>。多西紫杉醇比紫杉醇在细胞内滞留时间长,对肿瘤的生物活性是紫杉醇的2倍。但多西紫杉醇或紫杉醇联合THP、

表1 4次化疗前后A、B组DCG结果 [n (%)]

Tab. 1 DCG of groups A and B before and after chemotherapy [n (%)]

DCG	第1疗程前		第2疗程前		第3疗程前		第4疗程前	
	An	Bn	An	Bn	An	Bn	An	Bn
窦缓	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.8)	0(0)	5(12.1)
偶发房早	2(4.7)	2(4.8)	3(7.1)	2(4.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
一般房早	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(7.1)	3(7.3)	1(2.3)	0(0)
频发房早	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.8)	1(2.3)	0(0)	3(7.1)	4(7.9)
短阵房速	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(9.7)	1(2.3)	2(4.8)
偶发室早	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.3)	1(2.4)	1(2.3)	2(4.8)
一般房早	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.8)	2(4.8)
频发房早	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	0(0)	1(2.4)
短阵房速	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	0(0)	3(7.3)
I° AVB	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.8)
II° I AVB	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	1(0)	3(7.3)
II° II AVB	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.4)	0(0)	1(2.4)
ST-T改变	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4.7)	3(7.3)	4(9.5)	3(7.3)

表2 4次化疗前后A、B组致心律失常、心肌缺血的结果比较 (%)

Tab. 2 The incidences of arrhythmia and myocardial ischemia for groups A and B before and after chemotherapy (%)

组别	第1疗程前	第2疗程前	第3疗程前	第4疗程后
A组	4.76	7.14	16.66*	30.95*
B组	4.87	9.75	41.46	68.29

与B组比较, \* $P < 0.05$ .

CTX在局部进展期乳腺癌辅助化疗是否引起其对心脏的毒性反应尚不清楚,本研究旨在对此进行研究。

抗微管药紫杉醇是从紫杉醇植物中分离出的天然产品,通过促进微管蛋白的聚合抑制解聚,保持微管蛋白的稳定,阻碍细胞有丝分裂,从而抑制肿瘤生长<sup>[4]</sup>,其心脏的不良反应表现为窦性心动过缓、房室传导阻滞、室性早搏。本研究中B组在第3、4疗程前后部分患者DCG监测发生I° AVB、II° I型AVB、II° II型AVB,而房性心律失常及室性心律失常在第3、4疗程前后呈进行性增加。以往研究中已发现蒽环类的THP的急性心脏毒性可表现为心电图的ST-T波群改变提示心肌缺血损伤。本研究中A、B两组在第3、4疗程前后已引起部分患者DCG的ST-T改变。另一种烷化剂CTX可用于患多种实体瘤及淋巴瘤的联合化疗。CTX低剂量耐受良好,已报道报道的心脏毒性作用包括致心力衰竭、心肌炎及心包炎<sup>[5]</sup>在本研究结束后均未发现此类心脏毒性反应,可能与累积剂量低有关。

总之本研究在第1、2疗程前A、B两组DCG

监测未见明显相关心脏毒性效应的心律失常、心肌缺血反应,且DCG结果无统计学差异。在第3、4疗程前后DCG监测可见A、B两组致心律失常有显著差别( $P < 0.05$ ),本研究说明多西紫杉醇+THP+CTX的化疗方案致心脏毒性的作用小于紫杉醇+THP+CTX的化疗方案,就其对心脏副作用小方面值得在临床推广。

#### [参考文献]

- [1] CLEATOR S J, MAKRIS A, ASHLEY S E, et al. Good clinical response of breast cancer to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16: 267 - 272.
- [2] SCHULTZ P N, BECK M L, STAVA C, et al. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors [J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(4): 488 - 495.
- [3] EKHOLM E, SALMINEN E, HUIKURI H, et al. Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy[J]. *Cancer*, 2000, 88: 2149 - 2153.
- [4] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 566 - 567.
- [5] 张美, 陈晓玲. 肿瘤化疗药物的心血管并发症[J]. *中国药物与临床*, 2006, 6(8): 606 - 607.

(2012-12-18 收稿)