

· 论 著 ·

培美曲塞联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效观察

孙蔚亮 甘廷庆

(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科,南宁市 530021)

【摘要】 目的 探讨培美曲塞联合顺铂治疗蒽环类和紫杉类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌的疗效和不良反应。**方法** 选取已接受过蒽环类和紫杉类化疗的晚期三阴性乳腺癌患者 23 例,给予培美曲塞联合顺铂治疗:培美曲塞 500 mg/m² d1,顺铂 25 mg/m² d1~3,每 21 天为 1 周期,接受化疗至少 2 周期后评价疗效和不良反应。**结果** 23 例患者均可评价疗效和不良反应;其中完全缓解 2 例(8.7%),部分缓解 7 例(30.4%),稳定 9 例(39.1%),进展 5 例(21.8%);有效率为 39.1%;临床获益率为 78.2%;中位疾病进展时间为 6.5 个月(3.9,9.1);中位生存期为 13.5 个月(8.7,18.3);主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应,经对症处理后可缓解。**结论** 培美曲塞联合顺铂的治疗方案对紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌具有较好的疗效和耐受性。

【关键词】 三阴性乳腺癌;培美曲塞;顺铂**【中图分类号】** R 737.9 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-7768(2014)01-0001-03

Observation on effect of pemetrexed combined with cisplatin on patients with advanced triple-negative breast cancer

SUN Wei-liang, GAN Ting-qing

(Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Objective To investigate efficacy and adverse effects of pemetrexed combined with cisplatin on patients with advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who failed in the treatment with anthracycline and taxane. **Methods** 23 patients with advanced TNBC who had received anthracycline and taxane were involved in the study. All patients were treated with pemetrexed (500mg/m², i. v. d1) and cisplatin (25mg/m², i. v. d1~3) with a cycle of 21 days. The efficacy and adverse effects were evaluated after at least 2-cycle treatment (42 days). **Results** Among the 23 patients, 2 cases (8.7%) achieved CR, 7 cases (30.4%) got PR, 9 cases (39.1%) were SD and 5 cases (21.7%) had PD. The overall response rate (RR = CR + PR) was 39.1% and the clinical benefit rate (CR + PR + SD) was 78.2%; The median time to progression (TTP) was 6.5 months (3.9, 9.1), and the median over-all survival (OS) was 13.5 months (8.7,18.3). The main adverse effects were myelosuppression and gastroenteric reaction which were alleviated after symptomatic treatment. **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin is effective and well tolerated for patients with advanced TNBC after failure in the treatment with anthracycline and taxane.

【Key words】 Triple-negative breast cancer; Pemetrexed; Cisplatin

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体2(HER-2)均为阴性表达的乳腺癌,具有发病年龄早,侵袭性高,易早期复发,预后差等临床特征。三阴性乳腺癌没有标准的化疗方案,目前临床多以蒽环类和紫杉类为基础的方案作为三阴性乳腺癌一线辅助化疗的方案。但蒽环类和紫杉类化疗失败的三阴性乳腺癌可供选择的有效药物和治疗方案很有限。我们选择培美曲塞联合顺铂方案治疗了 23 例蒽环类和紫杉类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌患者,取得较好疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 资料来源 收集 2010 年 11 月至 2012 年 5 月,在我

科就诊的经组织或细胞病理学证实的晚期三阴性乳腺癌患者 23 例,其中肺转移 11 例,肝转移 9 例,骨转移 4 例,淋巴结转移 5 例,胸壁复发 5 例。患者均为女性,年龄 28~60 岁,中位年龄 47 岁。所有患者曾接受过紫杉类和蒽环类辅助化疗。

1.1.2 纳入标准 ①年龄 ≥ 18 岁;②已接受紫杉类和(或)蒽环类药物辅助化疗;③预计生存期 ≥ 3 月;④ECOG 评分 ≤ 2 分;⑤骨髓、肝、肾、心功能无明显异常;⑥具有可测量的肿瘤病灶。

1.1.3 排除标准 ①对培美曲塞或顺铂过敏;②同时发现其他恶性肿瘤;③具有不可控制的感染(包括病毒、细菌或真菌等)或免疫性疾病;④具有不可控制的心、肝、肾等器质性病变;⑤曾接受过培美曲塞和(或)顺铂治疗。

本研究符合医学伦理学原则和医学道德规范,并符合

《赫尔辛基宣言》,得到医院伦理委员会批准;患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 化疗:培美曲塞 500 mg/m², i. v. d1; 顺铂 25 mg/m², i. v. d1~3, 每 21 d 为 1 周期。如患者出现白细胞 < 3.5 × 10⁹/L 或中性粒细胞 < 1.5 × 10⁹/L, 给予 G-CSF 或 GM-CSF 升白治疗, 并根据不良反应情况调整化疗药物剂量; 如病情进展则根据情况更改治疗方案; 骨转移患者按计划给予双膦酸盐类治疗。

预处理:应用培美曲塞前 1 周给予叶酸 400 μg/d, 口服至化疗结束后 21 d, 维生素 B 12 1 000 μg, 肌肉注射, 此后每化疗 3 周期给药 1 次; 应用培美曲塞前 1 天, 给予地塞米松 4 mg 口服, 2 次/d, 连用 3 天; 化疗前 30 min 予 5-HT₃ 拮抗剂止吐治疗。

1.3 疗效及不良反应评价 首次治疗前行影像学检查, 记录病灶基线情况; 每周期治疗前均行心电图, 血常规、肝肾功能等检查, 并定期复查; 治疗后每 2 周期行影像学检查评价疗效。

疗效评价按照 RECIST 1.0 标准, 完全缓解 (CR): 所有目标病灶消失维持至少 4 周; 部分缓解 (PR): 基线病灶长径总和缩小 ≥ 30% 至少维持 4 周; 疾病进展 (PD): 基线病灶长径总和增加 ≥ 20% 或出现新病灶; 稳定 (SD): 基线病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

主要研究目标: 有效率 [RR = (CR + PR) %], 临床获益率 = (CR + PR + SD) %; 次要研究目标: 疾病进展时间 (TTP), 即首次接受化疗到发生疾病进展的时间; 总生存期 (OS): 从首次接受化疗到任何原因引起死亡的时间; 不良反应 (不良反应按照 WHO 抗癌药物不良反应分度标准分为 0~4 度)。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 软件处理, TTP 及 OS 使用 K-M 法进行分析。中位随访时间、中位疾病进展时间和中位总生存期用中位数 (95% 可信区间下限, 上限) 表示。

2 结果

2.1 临床疗效 23 例患者均完成至少 2 个周期的化疗, 且可评价疗效。随访截止于 2013 年 7 月, 中位随访时间为 12 个月 (95% CI: 2~24)。23 例患者中, CR 2 例 (8.7%), PR 7 例 (30.4%), SD 9 例 (39.1%), PD 5 例 (21.7%); RR 39.1%; 临床获益率 78.2%; 中位 TTP 6.5 个月 (95% CI: 3.9~9.1); 中位 OS 13.5 个月 (95% CI: 8.7~18.3)。

2.2 不良反应 本组病例主要不良反应有: 骨髓抑制, 主要表现为白细胞或中性粒细胞减少, 其中 1~2 度发生率为 52.2% (12/23), 3~4 度发生率为 21.7% (5/23); 胃肠道反应, 主要表现为恶心、呕吐, 其中 1~2 度发生率为 47.8% (11/23), 3~4 度发生率为 26.1% (6/23); 皮疹发生率为 17.4% (4/23); 轻度转氨酶升高发生率为 8.7% (2/23)。

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率呈上升趋势, 已跃居女性恶性肿瘤的首位^[1]。转移性乳腺癌平均生存期约为 2 年左右^[2], 得益于抗癌药的不断涌现, 其病死率呈明显下降趋势。晚期转移性乳腺癌的治疗原则是以化疗为主的综合治疗, 其中蒽环类及紫杉类药物是针对这类患者的主要有效药物, 以此两药为基础的 TA 方案是目前有效的联合方案之一^[3], 但是仍有近 50% 的患者在治疗后出现复发和转移。对蒽环类和紫杉类药物均耐药的转移性乳腺癌患者多数仍可接受进一步的化疗。三阴性乳腺癌缺乏 ER/PR 和 Her-2 的表达, 因此对内分泌治疗和赫赛汀分子靶向治疗均不敏感, 全身化疗是其主要的治疗手段。但目前针对三阴性乳腺癌并没有标准的化疗方案, 紫杉类和蒽环类为基础的方案仍是一线辅助化疗的首选。然而, 蒽环类和紫杉类化疗失败的三阴性乳腺癌可选择的药物和方案非常有限。培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸抗肿瘤药物, 对包括乳腺癌在内的多种实体瘤有效^[4]。多项 II 期临床研究结果表明, 培美曲塞单药或联合其他药物 (如吉西他滨、铂类等) 对紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期乳腺癌患者具有一定疗效, 且耐受性良好^[5-10]。顺铂也是晚期乳腺癌化疗的有效药物, 其单药一线化疗的有效率可达 50%^[11], 而且与培美曲塞具有协同作用。因此, 培美曲塞联合顺铂方案可能也是紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌的一种较好的选择, 但目前尚未见报道。

本研究采用培美曲塞联合顺铂的方案治疗紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌患者, 获得了 39.1% 的 RR, 78.2% 的临床获益率和 6.5 个月的中位 TTP, 与最近报道的吉西他滨或长春瑞滨或异环磷酰胺联合铂类化合物治疗紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌的结果相似^[11-14]。本方案患者的中位 OS 为 13.5 个月, 与王明喜等^[12] 以及施秀青等^[13] 的结果有一定差异。因此培美曲塞联合顺铂方案是否对紫杉类和蒽环类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌患者的总生存期有益, 还需进一步扩大病例研究。本方案的主要不良反应为恶心、呕吐和白细胞或中性粒细胞减少, 大部分为 1~2 度, 经加强止吐或 G-CSF/GM-CSF 等对症支持治疗后好转, 不影响化疗的进行; 对 3~4 度的患者, 除加强对症、支持治疗外, 还根据患者的总体状况予调整化疗药物剂量, 最终并没有影响化疗的进行。此外, 本方案的不良反应还包括皮疹 (17.4%) 和轻度转氨酶升高 (8.7%), 不影响化疗进行。

综上所述, 培美曲塞联合顺铂对蒽环类和紫杉类化疗失败的晚期三阴性乳腺癌患者具有较好的疗效和耐受性。但本研究纳入病例数较少, 随访时间短, 要想确立培美曲塞在蒽环类和紫杉类化疗失败的三阴性乳腺癌治疗中的地位还需进一步扩大病例研究。

(下转第 17 页)

肠内长期治疗不愈有关^[10]。此外,也可能与老年溃疡患者多数因临床症状不典型,延误了就诊时间,从而影响溃疡愈合有关。

3.4 临床表现 本次研究结果显示老年组腹部隐痛或胀痛、呕血、黑便及无症状的发生率均明显高于中青年组($P < 0.05$),节律性腹痛中青年组明显高于老年组($P < 0.05$)。出现上述特点可能与以下原因有关:(1)老年人胃黏膜萎缩,屏障功能减退,同时伴有不同程度小动脉硬化,血流减少,感觉神经末梢迟钝,从而对溃疡疼痛的反应性及敏感性降低^[11,12]。(2)老年人多数伴有多种慢性病,这些慢性病本身的疼痛亦可以掩盖消化道溃疡引起的疼痛。(3)老年人因合并其他诸如心血管疾病、关节病等长期服用止痛类药物,也掩盖了消化性溃疡的疼痛。提示接诊无明显诱因胸腹部不适的老年患者,应注意鉴别诊断,必要时行胃镜检查,以避免误漏诊。

综上所述,老年人因基础病及机体生理状况等方面原因,老年与中青年消化性溃疡存在较大的差异,老年消化性溃疡临床表现多不典型,高位溃疡、巨大溃疡、并发症发生率较高,且治疗效果欠佳。对以类似胃炎、胆囊炎、胰腺炎、心绞痛等临床表现就诊的老年人,临床上接诊时应提高警惕,注意鉴别诊断,及时进行相关检查,以提高诊断率便于早期治疗。

参 考 文 献

- [1] 李洪溪.引起消化性溃疡复发相关因素及预防措施[J].中国医学创新,2012,9(19):133-134.
- [2] 程新平.老年人消化性溃疡临床观察分析[J].中国实用医药,2012,7(18):71-72.
- [3] 史 维.消化性溃疡病诊治进展[J].四川医学,2003,24(12):1315-1317.
- [4] 赵 鞠,邹 晖,黄亚妮,等.两组不同年龄胃溃疡患者临床特征分析[J].航空航天医学杂志,2012,23(3):321-322.
- [5] 周英勇,叶 东.老年消化性溃疡90例临床分析[J].现代诊断与治疗,2010,21(4):211-212.
- [6] 刘嘉眉,李瑜元.784例老年消化性溃疡临床特点分析[J].中国热带医学,2006,6(12):2203-2204.
- [7] 邢 馨.老年人消化性溃疡临床特点(附124例分析)[J].航空航天医药,2010,21(5):654-655.
- [8] 李雪梅.老年人消化性溃疡68例内镜及临床分析[J].中外医学研究,2011,9(19):123-124.
- [9] 俞高峰.老年人消化性溃疡并大出血临床及病理特征分析[J].实用临床医药杂志,2011,15(1):108-110.
- [10] 陈春华.老年消化性溃疡118例临床分析[J].中国冶金工业医学杂志,2012,29(2):151-153.
- [11] 朱宏斌.老年人消化性溃疡26例临床分析[J].中国基层医药,2012,19(7):1079-1080.
- [12] 彭灿伶.老年消化性溃疡临床发病特点探究[J].中外医学研究,2012,10(2):41-42.

(收稿日期:2013-12-05 修回日期:2014-02-06)

(上接第2页)

参 考 文 献

- [1] 高玉堂.1990-1992年中国恶性肿瘤三年抽样调查的意义及评价[J].中华肿瘤杂志,2000,22(3):263-264.
- [2] 徐兵河.改变乳腺癌临床实践的重要临床试验的回顾与评述[J].中国癌症杂志,2005,15(5):408-412.
- [3] Moulder S,Hortobaqi GN. Advances in the treatment of breast cancer [J]. Clin Pharmacol Ther,2008,83(1):26-36.
- [4] Martin M. Clinical experience with pemetrexed in breast cancer [J]. Semin oncol,2006,33(Suppl 2):S15-S18.
- [5] OShaughnessy JA,Clark RS,Blum JL,et al. Phase II study of pemetrexed in patients pretreated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine for advanced breast cancer [J]. Clinical breast cancer, 2005,6(2):143-149.
- [6] Martin M, Spielmann M, Namer M, et al. Phase II study of pemetrexed in breast cancer patients pretreated with anthracyclines [J]. Ann oncol,2003,14(8):1246-1252.
- [7] Phippen J,Elias A,Neubauer M,et al. A phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer who have received prior taxane therapy [J]. Clinical breast cancer, 2010,10(2):148-153.
- [8] Dent SF,Gertler S,Verma S,et al. A phase II study of biweekly pemetrexed and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol,2010,65(3):557-561.
- [9] Deng QQ,Huang XE,Ye LH,et al. Phase II trial of Loubro® (Lobaplatin) and pemetrexed for patients with metastatic breast cancer not responding to anthracycline or taxanes [J]. Asian Pacific J Cancer Prev,2013,14(1):413-417.
- [10] Amadori D,Carrasco E,Roesel S,et al. A randomized phase II non-comparative study of pemetrexed carboplatin and gemcitabine vinorelbine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced breast cancer patients [J]. International journal of oncology,2013,42(5):1778-1785.
- [11] Decatris MP,Sundar S,OByrne KJ. Platinum-based chemo-therapy in metastatic breast cancer;the Leicester(UK) experience [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol),2005,17(4):249-257.
- [12] 王明喜,郑荣生,韩正全,等.吉西他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].中华全科医学,2013,11(4):520-522.
- [13] 施秀青,徐兵河,李 青,等.长春瑞滨联合铂类一线治疗晚期三阴性乳腺癌 [J]. 中国肿瘤临床与康复,2013,20(4):324-328.
- [14] Halim A,Wahba H. Cisplatin-ifosfamide combination chemotherapy in metastatic triple-negative, anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients;a phase II study [J]. J BUON,2012,17(2):254-258.

(收稿日期:2013-10-28 修回日期:2014-01-04)