

· 临床研究 ·

## 吉西他滨联合顺铂治疗复发、转移性乳腺癌 23 例

李志斌, 杜 驰, 祝朝富, 钟世寿

(四川省内江市第二人民医院肿瘤防治中心 641003)

**摘要:**目的 观察国产吉西他滨联合顺铂治疗复发、转移性乳腺癌的疗效与安全性。方法 对 23 例复发、转移性乳腺癌患者应用吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 30 min 内静脉滴注, 第 1、8 天; 顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第 1~3 天; 21~28 d 为 1 个疗程, 2 个疗程后评价疗效。结果 23 例中完全缓解(CR)1 例(4.3%), 部分缓解(PR) 9 例(39.1%), 稳定(SD)6 例(26.1%), 进展(PD)7 例(30.4%), 总有效率(CR+PR)为 43.5%; 主要不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应。结论 吉西他滨联合顺铂是治疗复发、转移性乳腺癌的有效方案, 患者对其不良反应可以耐受。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 化疗; 吉西他滨; 顺铂

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.041

中图分类号: R737.9; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)15-2034-02

## Gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of recurrent metastatic breast cancer

LI Zhi-bin, DU Chi, ZHU Chao-fu, et al.

(Department of Oncology, Neijiang 2nd Hospital, Neijiang, Sichuan 641003, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and toxicities of gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of recurrent metastatic breast cancer. **Methods** 23 cases with recurrent metastatic breast cancer pretreated with anthracycline or taxane, were given intravenously gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>), on days 1, 8, and cisplatin (30 mg/m<sup>2</sup>) on days 1-3; every 21-28 days for a cycle; and efficacy evaluated after two cycles. **Results** Of all 23 patients, the overall response rate was 43.5%, including 1 case of CR, 9 cases of PR, 6 cases of SD and 7 cases of PD. The main toxicities included myelosuppression and gastrointestinal reaction. **Conclusion** The combination of gemcitabine and cisplatin is an effective treatment for recurrent metastatic breast cancer patients with manageable toxicities.

**Key words:** breast neoplasms; chemotherapy; gemcitabine; cisplatin

乳腺癌是妇女常见恶性肿瘤, 作为一种全身性疾病, 化疗为主要治疗手段之一, 蒽环类及紫杉类药物的化疗方案广泛应用于乳腺癌的一线化疗, 但对上述药物治疗后出现的复发、转移, 目前尚无公认的标准治疗方案。如何治疗上述药物化疗失败的晚期乳腺癌患者成为肿瘤科医师面临的难题。从 2007 年 6 月至 2009 年 6 月本科应用国产吉西他滨联合顺铂治疗既往用蒽环类和(或)紫杉类化疗后失败的乳腺癌患者 23 例, 观察其近期疗效及不良反应, 现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 23 例患者均为经手术后病理检查证实为女性乳腺浸润性导管癌, 年龄 28~67 岁, 中位 50 岁。绝经前患者 11 例, 绝经后患者 12 例。原发病灶均行乳腺癌改良根治术或根治术, 术后分期为 II a~III b 期。术后均已给予蒽环类和(或)紫杉类药物化疗 2~8 个疗程, 中位 5 个疗程。患者 KPS 评分均在 60 分以上, 血常规及心电图、肝肾功能检查均正常, 无化疗禁忌证, 预计生存期超过 3 个月, 近 3 周内未行放、化疗。复发、转移病灶有可测量肿瘤的影像学证据。见表 1。

**1.2 治疗方法** 以吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> 第 1、8 天溶于生理盐水 100 mL 中, 30 min 内静脉滴注; 顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注, 第 1~3 天, 同时水化及利尿以保护肾功能; 21~28 d 为 1 个疗程。化疗中常规用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂——托烷司琼 6 mg 防止呕吐。化疗 2 个疗程后 4 周评价疗效。对白细胞下降者行 G-CSF 药物支持治疗。

**1.3 观察指标** 化疗后第 7、10、14 天复查血象及肝肾功能。化疗结束后 4 周复查相应 X 片、CT 或 MRI 等影像学检查, 对肿瘤病灶进行疗效评价。

表 1 一般资料

项目	n	%
年龄(岁)		
<50	17	73.9
≥50	6	26.1
月经状态		
绝经前	11	47.8
绝经后	12	52.2
既往治疗		
单用蒽环类	9	39.1
蒽环联合紫杉类	14	60.9
转移部位		
骨转移		
有	14	60.9
无	9	39.1
内脏转移		
有	11	47.8
无	12	52.2
转移灶(个)		
<2	10	43.5
≥2	13	56.5

**1.4 疗效评价** 根据 WHO 实体瘤客观指标评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), CR+PR 为有效(RR)。不良反应按 WHO 抗癌药急性与亚急性毒性表现分级标准评价,分为 0~IV 度。

**1.5 统计学方法** 用 SPSS10.0 软件统计,有效率比较用  $\chi^2$  检验,疗效比较采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 近期疗效** 23 例中 CR 1 例(4.3%), PR 9 例(39.1%), SD 6 例, PD 7 例,有效率为 43.5%(10/23)。曾单用过蒽环类者有效率为 55.5%,联合用过蒽环类和紫杉类者有效率为 35.8%,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );各年龄组及有、无绝经组比较,差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。单个转移灶组较 2 个以上转移灶组疗效好,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有、无内脏及骨转移组疗效比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 近期疗效与影响因素观察(n)

影响因素	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	$\chi^2$	P
年龄(岁)							0.140	0.709
>50	17	0	7	8	2	41.2		
≤50	6	1	2	2	1	50.0		
绝经情况							0.034	0.855
绝经前	11	1	4	3	3	45.4		
绝经后	12	0	5	4	3	41.7		
既往治疗方案							0.878	0.349
单用蒽环类	9	1	4	2	2	55.5		
蒽环联合紫杉类	14	0	5	4	5	35.8		
转移部位								
骨转移							9.262	0.002
有	14	0	3	6	5	21.4		
无	9	4	3	2	0	77.7		
内脏转移							4.030	0.045
有	11	0	2	3	6	47.9		
无	12	1	8	2	1	52.1		
转移灶(个)							5.23	0.022
<2	10	1	6	1	2	55.5		
≥2	13	0	3	6	4	35.8		

表 3 不良反应发生情况(n)

不良反应	0	I	II	III	IV	I~IV (%)	III+IV (%)
白细胞减少	2	9	7	5	0	91.3	21.7
血小板减少	7	8	6	2	0	69.6	8.7
血红蛋白下降	16	3	2	2	0	30.4	8.7
恶心、呕吐	1	10	7	4	1	95.7	21.7
转氨酶增高	0	0	0	0	0	0	0
尿素氮、肌酐增高	0	0	0	0	0	0	0

**2.2 不良反应** 不良反应主要为白细胞下降、血小板减少、血红蛋白下降等骨髓抑制和恶心、呕吐,发生率分别为 91.3%、69.6%、30.4%、95.7%,但达 III~IV 度者分别为 21.7%、8.7%、8.7%、21.7%;经予托烷司琼止吐、G-CSF 等治疗,无未完成治疗者,见表 3。

**3 讨 论**

乳腺癌在女性恶性肿瘤中占第一位,发病率有逐年增高趋势。术后辅助化疗应用蒽环类及紫杉类药物已成为多数乳腺癌的标准治疗方案,它提高乳腺癌的生存率、降低复发率及病死率已在全世界范围内得到广泛的认可。但作为一种全身性疾病,易出现血行、淋巴转移;乳腺癌就诊时有 50%~70% 已有腋窝淋巴结转移<sup>[1]</sup>,全身转移达 5%~15%,即使是根治术后复发、转移率也达到 50% 左右<sup>[2]</sup>。晚期乳腺癌联合化疗的有效率为 30%~80%,完全缓解者生存期达 2 年以上,中位生存期为 12 个月<sup>[1]</sup>;王芳等<sup>[3]</sup>认为仍有 20%~30% 患者出现耐药引发复发、转移;且多为蒽环类及紫杉类药物的双重耐药,在紫杉类药物以外寻找治疗蒽环类耐药乳腺癌的有效方案具有重要意义<sup>[4]</sup>。一般来说,应改用与上述两类药物无交叉耐药且有效的治疗方案。

顺铂属细胞周期非特异性药物,其与 DNA 单链或双链形成交叉联结,从而破坏 DNA 结构和功能,李少林等<sup>[5]</sup>认为顺铂与蒽环类无交叉耐药,对蒽环类和紫杉类耐药有效。吉西他滨为嘧啶类抗代谢药物,可与 DNA 末端结合,作用于 DNA 合成期及 G<sub>1</sub> 期,阻止细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,张志强等<sup>[6]</sup>认为吉西他滨单用或联合用药治疗无论是否化疗的乳腺癌有效率为 18%~42%,联合用药的疗效为 22%~92%。谢丹等<sup>[4]</sup>用长春瑞滨联合吉西他滨治疗蒽环类化疗失败的复发、转移性乳腺癌 21 例,有效率为 42.6%;徐冰河<sup>[7]</sup>推荐对曾用蒽环类化疗的乳腺癌,吉西他滨单用有效率为 18%~29%,联合用药优于单用,当与顺铂联合化疗时,可抑制肿瘤细胞的 DNA 修复,增强化疗药物的杀伤作用;并报道 50 例蒽环类耐药性乳腺癌患者亦采用吉西他滨联合顺铂治疗,可评价疗效 47 例,总有效率为 42.6%。王芳等<sup>[3]</sup>报道吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期乳腺癌 29 例,有效率为 51.7%。

本组结果显示,将吉西他滨与顺铂联合用于复发、转移性晚期乳腺癌有效率为 43.5%(10/23),曾单用过蒽环类者有效率为 55.5%(5/9),联合用过蒽环类和紫杉类者有效率为 35.8%(5/14),但两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。可能与两组入组基线值不对称或例数少有关,尚待进一步研究。各年龄组及有、无绝经组比较,差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。单个转移灶较 2 个以上转移灶组疗效好,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有、无内脏及骨转移组疗效比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与徐冰河<sup>[7]</sup>报道一致。本组有骨转移者有效率为 21.4%,与徐蕾和罗荣城<sup>[8]</sup>将紫杉醇、吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期乳腺癌骨转移有效率为 33.3% 比较有差异,可能与本组未行放疗有关。

不良反应主要为白细胞下降、血小板减少、血红蛋白下降等骨髓抑制和恶心、呕吐,发生率分别为 91.3%、69.6%、30.4%、95.7%,但达 III~IV 度分别为 21.7%、8.7%、8.7%、21.7%;均较轻,经托烷司琼止吐、G-CSF 等治疗后全部患者完成化疗。

综上所述,吉西他滨联合顺铂治疗复发、转移性乳腺癌,不论单用过蒽环类或蒽环类与紫杉类联合者疗效较好且相当,不良反应可以耐受,可以作为乳腺癌治疗的二(下转第 2038 页)

与血脂异常合并高血压和糖尿病呈正相关;C 组单纯性高 TG 血症的异常率较 B、D、E 组低;对单纯性高 TC 血症来说,B 组较其余各组高,与血脂异常合并高血压和糖尿病呈负相关,见表 3。

### 3 讨论

影响血脂水平的高低因素很多,如饮食、运动、肥胖、疾病等<sup>[6]</sup>,同时,血脂水平的高低也与许多疾病的形成、发生、发展相关联。高 TG 血症已经成为我国人群脂质代谢异常的常见类型,TG 增高与多个动脉粥样硬化因子有关联,是多种危险因素的标志;多数高 TG 血症患者常伴代谢综合征的其他异常。在高 TG 血症患者中,47% 合并超重或肥胖,33.7% 合并高血压,24.5% 合并高 TC 血症,9% 合并糖尿病,8.14% 合并低 HDL-C 血症,男女两性高 TG 血症者同时伴有其他“经典”心血管病危险因素者均高达 70% 以上,其伴有危险因素的个数明显高于无高 TG 血症者( $P < 0.001$ )。年龄分层后,危险因素在高 TG 患者中的聚集现象仍然存在( $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>。本研究进一步发现,血脂异常合并高血压和(或)糖尿病的男性患者比率比单纯血脂异常和正常人群高,而且随着年龄增加,血脂异常合并高血压和糖尿病的概率也明显增加。

TC 或 LDL-C 浓度升高是冠心病独立的致病危险因素。有研究发现,氧化 LDL-C 易进入血管内膜形成粥样斑块,在动脉粥样硬化和冠心病发生、发展过程中可能起关键作用<sup>[8]</sup>,高 TG 血症与冠心病事件和冠心病死亡有密切的关系<sup>[9]</sup>。大量研究表明,HDL-C 与动脉粥样硬化及冠心病的发病及死亡呈负相关,即当血浆 HDL-C 浓度由 1.55 mmol/L 降低至 0.78 mmol/L 时冠心病发病率增加 1 倍;脑梗死患者血清 TG、TC、LDL-C、ApoB 100、脂蛋白 a[LP(a)]水平明显升高,进一步分析发现单发性及老年性脑梗死患者均存在血清 TC、TG、ApoB 100 水平升高,而复发性脑梗死患者主要是血清 TC、LDL-C、ApoB 100 水平明显升高<sup>[10]</sup>。本研究还发现,血脂异常者随着合并高血压、糖尿病的出现,TC、TG、LDL-C 水平都有逐渐增加的趋势,而 HDL-C 水平则逐渐降低。其中血脂异常合并糖尿病者的 TC、LDL-C 水平以及血脂异常合并高血压和糖尿病者的 TG 水平最高,而且这两组患者的 HDL-C 水平也明显降低。另外本研究还发现,血脂异常者伴随着合并症(高血压和糖尿病)的出现,血脂异常分类中以混合性高脂血症增加为主。

综上所述,随着年龄增加,男性患高脂血症合并高血压和

糖尿病的概率明显增高,而且血脂异常分类中主要以混合性高脂血症增加为主。目前已得到共识,高脂血症合并高血压和糖尿病能增加动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病及代谢性疾病等患病风险,提示应该注重对全体体检人群,特别是对 45~60 岁高危年龄段男性人群的血脂进行监控,提高脂代谢异常的知晓率、就诊率和治疗率,对降低心、脑血管疾病的发病率,同时对综合防治慢性病也具有十分重要的意义。

### 参考文献:

- [1] Alwaili K, Alrasadi K, Awan Z, et al. Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(2): 132.
- [2] Therond P. Catabolism of lipoproteins and metabolic syndrome[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(4): 366.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007.
- [6] Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11 Suppl 1): S9.
- [7] 王薇, 赵冬, 吴兆苏, 等. 中国 11 省市 35~64 岁人群血清三酰甘油分布特点及与其他心血管病危险因素关系的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(1): 26.
- [8] Lechleitner M. Obesity and the metabolic syndrome in the elderly—a mini-review[J]. *Gerontology*, 2008, 54(5): 253.
- [9] Gandotra P, Miller M. The role of triglycerides in cardiovascular risk[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10(6): 505.
- [10] 许梅花, 方今女. 血脂异常相关疾病的研究进展[J]. *延边大学医学学报*, 2008, 31(1): 63.

(收稿日期:2010-01-26 修回日期:2010-02-25)

(上接第 2035 页)

线方案之一。因本组观察例数不多,同时观察较粗糙,尚待在今后工作中进一步研究探讨。

### 参考文献:

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2003: 3.
- [2] 王文萍. 实体肿瘤转移学[M]. 沈阳:辽宁科技出版社, 2003: 81.
- [3] 王芳, 许平, 邓友星. 吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期乳腺癌[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(4): 33.
- [4] 谢丹, 杨海燕, 黄梅, 等. 长春瑞滨联合吉西他滨治疗蒽环类化疗失败的复发转移乳腺癌[J]. *广西医学*, 2007, 29

(12): 1871.

- [5] 李少林, 任国胜, 陈晓品, 等. 乳腺癌的基础理论和临床实践[M]. 北京:科学出版社, 2008: 448.
- [6] 张志强, 江泽, 宋三泰. 吉西他滨在乳腺癌化疗中的临床应用[J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2003, 30(2): 132.
- [7] 徐冰河. 蒽环类耐药性乳腺癌的治疗策略[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(4): 241.
- [8] 徐蕾, 罗荣城. 紫杉醇、吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3): 440.

(收稿日期:2009-07-18 修回日期:2010-01-19)