

· 论 著 ·

吉西他滨联合卡铂或顺铂对Ⅳ期三阴性乳腺癌患者疗效及生存时间的影响

黎胤谋, 李 靖, 周 勇, 覃威雄, 于 强, 庾 敏, 成 宏, 彭世军[△]

(湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院乳腺外科 445000)

摘要:目的 研究吉西他滨联合卡铂或顺铂对Ⅳ期三阴性乳腺癌患者疾病控制率、生存时间及不良反应的影响。方法 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月该院接受治疗的Ⅳ期三阴性乳腺癌患者 84 例。采用随机数字表法分为吉西他滨联合卡铂(GC)组和吉西他滨联合顺铂(GP)组, 每组 42 例, GC 组患者采用 GC 治疗, GP 组患者采用 GP 治疗, 比较 2 组患者的临床疗效、不良反应、生存率及肿瘤进展时间。结果 GC 组患者的完全缓解(CR)例数为 19 例(45.24%), 部分缓解(PR)例数为 7 例(16.67%), 有效率为 61.90%, GP 组患者的 CR 例数为 18 例(42.86%), PR 例数为 6 例(14.29%), 有效率为 57.14%, 两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。GC 组患者中性粒细胞减少和血小板减少发生率明显高于 GP 组, 恶心呕吐、食欲下降等胃肠道反应的发生率低于 GP 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2 组患者的乏力、便秘、肾毒性和肝毒性等不良反应的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者 1 年生存率、2 年生存率和中位肿瘤进展时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 GC 或 GP 二线治疗Ⅳ期三阴性乳腺癌的疗效相似, GC 方案骨髓抑制不良的发生率较高, GP 方案胃肠道不良反应的发生率较高, 不良反应可耐受。

关键词: 吉西他滨; 卡铂; 顺铂; 三阴性乳腺癌; 不良反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.032 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)21-3216-03

Effects of gemcitabine combined with carboplatin or cisplatin in patients with three negative breast cancer (Ⅳ) on efficacy and survival time

LI Yinmou, LI Jing, ZHOU Yong, TAN Xianxiang, YU Qiang, TUO Min, CHENG Hong, PENG Shijun[△]

(Department of Breast Surgery, Central Hospital of Tujia and Miao Autonomous Prefecture of Hubei Province, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: Objective To study the effect of platinum based chemotherapy in patients with three negative breast cancer (Ⅳ) on disease control rate, survival time and side effects. **Methods** 84 patients with three negative breast cancer (Ⅳ) who treated in the hospital were selected from January 2013 to December 2014. They were divided into GC group and GP group using a random number table method, each group had 42 cases, GC group were treated with gemcitabine combined with carboplatin, GP group were treated with gemcitabine combined with cisplatin. Compared the clinical efficacy, side effects, survival rate and tumor progression time between the two groups. **Results** The number of CR cases in GC group were 19 cases (45.24%), PR was 6 cases (16.67%), effective rate was 61.90%, the number of CR cases in GP group were 18 cases (42.86%), PR was 7 cases (14.29%), effective rate was 57.14%, the difference had no statistical significance ($P>0.05$). GC group of patients with neutropenia and thrombocytopenia was significantly higher than that of GP group, nausea and vomiting, loss of appetite and gastrointestinal reaction rate is lower than the GP group, the difference had statistical significance ($P<0.05$), there was no significant difference in the incidence of adverse reaction of two groups of patients with fatigue, constipation, kidney toxicity and liver toxicity ($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups in the survival rate of the patients in the 1 groups, the survival rate of the 2 years and the median tumor progression time ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of GC regimen and GP regimen in the second-line treatment of Ⅳ negative breast cancer three similar toxicity inhibition of bone marrow of GC protocol has high incidence rate, high incidence of GP gastrointestinal reaction and toxicity, the toxicity can be tolerated.

Key words: gemcitabine; carboplatin; cisplatin; three negative breast cancer; toxicity

三阴性乳腺癌患者的孕激素受体、雌激素受体和人类表皮生长因子受体 2 免疫组织化学标记为阴性, 是预后较差的乳腺癌^[1-2]。手术、内分泌治疗、靶向治疗、化疗和放疗是乳腺癌临床上的主要治疗手段, 但由于三阴性乳腺癌患者的激素受体(孕激素受体、雌激素受体)检测为阴性, 所以内分泌治疗对此类型肿瘤无效; 同时, 由于表皮生长因子受体 2 表达也为阴性, 因此靶向治疗也并不适合此类型肿瘤患者^[3]。化疗是三阴性乳腺癌患者主要的全身治疗方法, 但在紫杉醇类、蒽环类一线治疗失败后, 尚无有效的二线治疗方案^[4]。铂类通过与 DNA

结合, 抑制 DNA 复制和转录, 可应用于多种实体瘤, 提高三阴性乳腺癌患者的临床疗效。本文研究吉西他滨联合卡铂(GC)和吉西他滨联合顺铂(GP)对Ⅳ期三阴性乳腺癌患者疾病控制率、生存时间及不良反应的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在本院接受治疗的Ⅳ期三阴性乳腺癌患者 84 例。纳入标准: (1) 患者均为术后复发或无法手术的Ⅳ期三阴性乳腺癌; (2) 患者预计生存期 ≥ 3 个月; (3) 患者有可测量病灶; (4) 患者无化疗禁忌证;

(5)患者近 3 周末做任何抗肿瘤治疗;(6)患者及其家属签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准,共纳入符合标准的患者 84 例,用随机数字表法分为 2 组,GC 组 42 例和 GP 组 42 例。GC 组患者平均年龄(42.17±3.82)岁;病理分型:浸润性导管癌 27 例,浸润性小叶癌 14 例,其他特殊类型 1 例;月经情况:绝经前 29 例,绝经后 13 例;转移情况:肺 27 例,淋巴结 21 例,肝 14 例,胸膜 11 例,骨 8 例,脑 7 例;转移灶数目:单个病灶 17 例,多个病灶 25 例。GP 组患者平均年龄(42.53±3.75)岁;病理分型:浸润性导管癌 26 例,浸润性小叶癌 14 例,其他特殊类型 2 例;月经情况:绝经前 30 例,绝经后 12 例;转移情况:肺 26 例,淋巴结 22 例,肝 13 例,胸膜 11 例,骨 9 例,脑 7 例;转移灶数目:单个病灶 19 例,多个病灶 23 例。2 组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 GC 组患者采用 GC 治疗:吉西他滨(规格为每瓶 1 000 mg,注册证号 H20110535,生产企业为 ELILILLY AND COMPANY)1 000 mg/m²,第 1、8 天静脉滴注;卡铂(规格为每 10 mL 含 50 mg,国药准字 H20020181,生产企业为齐鲁制药有限公司)400 mg/m²,第 1 天静脉滴注;21 d 为 1 个周期,治疗 2 个周期。GP 组患者采用 GP 治疗:吉西他滨及用量同 GC 组;顺铂(规格为 10 mg,国药准字 H37021358,生产企业为齐鲁制药有限公司)25 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注;21 d 为 1 个周期,治疗 2 个周期。

1.3 观察指标 (1)近期疗效采用实体瘤疗效评价标准(RECIST):完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展,CR 及 PR 为有效。(2)化疗不良反应依据肿瘤放射治疗协作组急性放射损伤分级标准和世界卫生组织抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分级标准分为 0~IV 级。(3)对所有患者随访 2 年,记录 2 组患者的第 1 年和第 2 年生存率,肿瘤进展时间定义为治疗开始至肿瘤进展的时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的近期疗效 GC 组患者的 CR 例数为 19 例(45.24%),PR 例数为 7 例(16.67%),有效率为 61.90%;GP 组患者的 CR 例数为 18 例(42.86%),PR 例数为 6 例(14.29%),有效率为 57.14%;2 组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.198, P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者的近期疗效

组别	n	CR [n(%)]	PR [n(%)]	SD [n(%)]	进展 [n(%)]	有效率 (%)
GC 组	42	19(45.24)	7(16.67)	4(9.52)	12(28.57)	26(61.90)
GP 组	42	18(42.86)	6(14.29)	9(21.43)	9(21.43)	24(57.14)

2.2 2 组患者的不良反应 GC 组患者中性粒细胞减少和血小板减少的发生率明显高于 GP 组,恶心呕吐、食欲下降等胃肠道反应的发生率低于 GP 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者的乏力、便秘、肾毒性和肝毒性等不良反应的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者的生存率 2 组患者 1 年生存率、2 年生存率和中位数肿瘤进展时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者的不良反应[n(%)]

不良反应	I~II 级		III~IV 级		P
	GC 组	GP 组	GC 组	GP 组	
恶心呕吐	12(28.57)	18(42.86)	3(7.14)	12(28.57)	<0.05
食欲下降	13(30.95)	20(47.62)	3(7.14)	11(26.19)	<0.05
中性粒细胞减少	24(57.14)	21(50.00)	13(30.95)	6(14.29)	<0.05
血小板减少	20(47.62)	16(38.10)	11(26.19)	4(9.52)	<0.05
乏力	10(23.81)	9(21.43)	1(2.38)	0(0.00)	>0.05
便秘	7(16.67)	8(19.05)	0(0.00)	0(0.00)	>0.05
肾毒性	3(7.14)	4(9.52)	0(0.00)	1(2.38)	>0.05
肝毒性	4(9.52)	2(4.76)	0(0.00)	0(0.00)	>0.05

表 3 2 组患者的生存率

组别	n	1 年生存率 [n(%)]	2 年生存率 [n(%)]	中位数肿瘤 进展时间(个月)
GC 组	42	24(57.14)	16(38.10)	5.3
GP 组	42	23(54.76)	17(40.48)	5.5
χ^2		0.001	0.050	—
P		>0.05	>0.05	>0.05

注:—表示无数据

3 讨论

乳腺癌是女性患者最常见的恶性肿瘤之一,已成为城市中发病率、病死率增长最快的癌症^[5]。三阴性乳腺癌是乳腺癌的一种表型,临床表现为侵袭性,容易发生复发转移,无复发生存时间较短,对蒽环类药物的敏感度较低,多数患者存在乳腺癌易感基因 1(BRCA1)基因突变或缺失^[6]。

本研究结果显示,GC 组患者的 CR 例数为 19 例(45.24%),PR 例数为 7 例(16.67%),有效率为 61.90%;GP 组患者的 CR 例数为 18 例(42.86%),PR 例数为 6 例(14.29%),有效率为 57.14%,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者 1 年生存率、2 年生存率和中位数肿瘤进展时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Maisano R 等^[7]研究结果显示,GC 治疗晚期三阴性乳腺癌患者的中位疾病进展时间为 5.5 个月,客观缓解率为 32%,中位生存期为 11 个月。刘娜等^[8]研究结果显示,GP 治疗晚期三阴性乳腺癌的总有效率为 34.4%,中位疾病进展时间为 5.2 个月,胃肠道反应和骨髓抑制是其主要不良反应。本研究的总有效率略高于以上研究,可能与研究例数少有关,但中位疾病进展时间相近。

三阴性乳腺癌在青年女性和绝经前女性中较为常见,手术治疗和化疗是其主要治疗方式^[9]。紫杉类、铂类、蒽环类、氟尿嘧啶类和吉西他滨等药物是三阴性乳腺癌患者的主要化疗药物,紫杉类和蒽环类药物在三阴性乳腺癌患者的化疗中已得到广泛应用^[10]。紫杉类联合蒽环类化疗方案可以提高三阴性乳腺癌患者的近期疗效,但是仍可能在化疗后短期内出现远处转移^[9]。75%的三阴性乳腺癌患者携带 BRCA1 基因突变,BRCA1 基因与 DNA 双链的断裂修复有关,如果 BRCA1 基因功能上存在缺失,肿瘤细胞就会对影响 DNA 损伤修复的化疗药物敏感。吉西他滨是一种嘧啶类代谢药,代谢物在细胞内进入 DNA,主要杀伤处于 S 期的细胞,阻断细胞增殖由 G 期向

S 期过渡的进程^[11]。铂类药物可以和 DNA 双链发生交联,阻碍 DNA 复制和转录,造成细胞死亡^[12]。顺铂是细胞周期非特异性药物,进入肿瘤细胞水解为羟羧氨铂后,以单链内联结构与 DNA 交叉联结,抑制 DNA 复制,可用于细胞周期的任意时相,尤其对有丝分裂及 DNA 合成期细胞杀灭作用更强^[13]。卡铂与顺铂的抗瘤活性相似,但胃肠反应较轻,患者易耐受。卡铂主要通过和肿瘤细胞内的 DNA 结合,形成铂-DNA 复合物,引起 DNA 链的交联,损伤 DNA,进而导致细胞死亡^[14]。本研究结果显示,GC 组患者中性粒细胞减少和血小板减少的发生率明显高于 GP 组,恶心呕吐、食欲下降等胃肠道反应的发生率低于 GP 组。

综上所述,GC 方案和 GP 方案二线治疗 IV 期三阴性乳腺癌的疗效相似,GC 方案骨髓抑制不良反应的发生率较高,GP 方案胃肠道不良反应的发生率较高,不良反应可耐受。

参考文献

- [1] Ono M, Tsuda H, Shimizu C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3):793-805.
- [2] 王俊斌,杨燕,汪子书,等. 长春瑞滨或吉西他滨联合顺铂治疗转移性三阴性乳腺癌的临床疗效与安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(1):24-26.
- [3] 刘君,肖扬,郭建雄,等. 奥沙利铂联合替吉奥和吉西他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效和不良反应比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(1):72-77.
- [4] 张会强,王涛,边莉,等. 含铂方案治疗 HER-2 阴性蒽环和紫杉类治疗失败晚期乳腺癌的临床研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(22):1820-1824.
- [5] 吴旻骅,吴伟主. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(4):73-75.

- [6] 林海燕,王季堃. 卡培他滨和吉西他滨分别联合卡铂治疗晚期三阴性乳腺癌的近期疗效比较[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(6):573-575.
- [7] Maisano R, Zavettieri M, Azzarello D, et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline-and taxane-pretreated breast cancer patients: a phase II study[J]. *J Chemother*, 2011, 23(1):40-43.
- [8] 刘娜,马天江,支卫国,等. 吉西他滨联合顺铂治疗三阴性晚期乳腺癌的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(16):2308-2310.
- [9] 杨慧,黄海欣,李桂生. 吉西他滨联合卡铂或顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(5):1076-1078.
- [10] Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):72-80.
- [11] 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.
- [12] 马文玥,张频,张柏林,等. 卡铂联合紫杉醇治疗局部晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(10):770-774.
- [13] 陈百松,朱小勇,郭银红. 吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期三阴性乳腺癌 21 例[J]. *医药导报*, 2012, 31(1):27-29.
- [14] 赵夷,胡婷娟,于辉,等. 三阴性乳腺癌两个新辅助化疗疗效比较[J]. *医学与哲学*, 2014, 35(16):27-28.

(收稿日期:2017-05-09 修回日期:2017-07-08)

(上接第 3215 页)

参考文献

- [1] 范文锋,蒋建平,钟东海,等. 小剂量舒芬太尼在剖宫产术麻醉中预防寒战和牵拉痛的临床观察[J]. *重庆医学*, 2013, 42(2):195-197.
- [2] 刘小平. 剖宫产术后镇痛与产后初乳及产妇生存质量的相关性研究[J]. *中外医疗*, 2012, 31(17):49-50.
- [3] 李文江. 不同麻醉方式应用于剖宫产术的效果观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(5):57-58.
- [4] 景晨萌. 不同麻醉方式用于 PIH 合并肥胖产妇剖宫产术的观察[J]. *中国临床医生*, 2013, 41(9):25-27.
- [5] Marques FK, Campos FM, Filho OA, et al. Circulating microparticles in severe preeclampsia[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 414(1):253-258.
- [6] Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility[J]. *Thorax*, 2012, 67(12):1067-1074.
- [7] 管俊辉,余守章,张玉洁,等. 超声引导下双侧腹横肌平面

阻滞对剖宫产术后地佐辛自控硬膜外镇痛效应的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(17):2739-2741.

- [8] Woods AB, Crist B, Carroll J, et al. A cross-sectional analysis of the effect to patient controlled epidural analgesia versus patient controlled analgesia on postcesarean pain and breast feeding[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2012, 41(3):339-441.
- [9] 曹蕾,周容,覃桂荣,等. 剖宫产术后母婴同室产妇睡眠质量的质性研究[J]. *护理实践与研究*, 2016, 13(17):9-12.
- [10] 耿志宇,王东信,李雪迎,等. 喉罩用于全麻剖宫产术气道管理效果的回顾性分析[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(10):1254-1256.
- [11] 胡玲,王瑞婷,潘建辉,等. 超声引导下腹横肌平面阻滞用于全麻剖宫产术后自控静脉镇痛效应的影响[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(24):4008-4010.
- [12] 许福生,庄海滨,邓莎,等. 不同浓度罗哌卡因腹横肌平面阻滞用于剖宫产术后镇痛的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10):1012-1014.

(收稿日期:2017-04-26 修回日期:2017-07-18)