

培美曲赛联合顺铂复治转移性乳腺癌的临床观察

金 军,莫清华,罗元红

(衡阳市第一人民医院 肿瘤内科,湖南 衡阳 421002)

摘要: **目的** 观察培美曲赛联合顺铂治疗转移性乳腺癌的疗效及不良反应,为转移性乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。 **方法** 8 例转移性乳腺癌患者接受培美曲赛联合顺铂方案化疗,培美曲赛 500 mg/m^2 ,顺铂 75 mg/m^2 ,静脉滴注,每 3 周重复 1 次。每两个疗程评价 1 次。 **结果** 8 例患者均可评价疗效,其中 CR 2 例,PR 4 例,SD 1 例,PD 1 例。中位随访时间为 6 月(2~22 月)。7 例存活,1 例死亡,中位生存期为 10 月(2~22 个月)。治疗中最常见的不良反应是乏力、白细胞减少和消化道反应以及口腔溃疡。 **结论** 培美曲赛联合顺铂方案复治转移性乳腺癌能提高患者生存率,其不良反应可以耐受。

关键词: 培美曲赛; 顺铂; 转移性乳腺癌

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:2095-1116(2011)04-0429-03

Clinical Observation of the Treatment With Pemetrexed and Cisplatin in the Metastatic Breast Cancer

JIN Jun, MO Qing-hua, LUO Yuan-hong

(The Oncology Medicine, the First People's Hospital of Hengyang, Hengyang, Hunnan 421002, China)

Abstract: **Objective** We observed the efficacy and adverse reactions of the treatment with pemetrexed and cisplatin in the metastatic breast cancer, in order to provide a new approach. **Methods** Eight patients with metastatic breast cancer received pemetrexed and cisplatin chemotherapy, the contents of which was pemetrexed 500 mg/m^2 intravenous infusion, cisplatin 75 mg/m^2 intravenous drip, repeating every 3 weeks. Evaluation of response and adverse reaction were practiced every 2 cycles. **Result** All of the 8 patients could be evaluated. The result was CR 2 patients, PR 4 patients, SD 1 patient, PD 1 patient. The media follow-up was 6 months (2~22 months). Seven patients survived and one patient died. The media survival time was 10 months (2~22 months). The most common adverse reaction was fatigue, white blood cells decrease and the digestive tract reaction, followed by oral ulcers.

Conclusion Pemetrexed combined with cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer could improve survival and the adverse reaction could be tolerated.

Key words: pemetrexed; cisplatin; metastatic breast cancer

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,很多患者首次发现即已经出现远处转移,因此对转移性乳腺癌治疗的研究值得关注。目前关于转移性乳腺癌的治疗方式仍以全身化疗为主,治疗目的是控制转移灶、延长生存期和提高生活质量。国外已经有关于培美曲塞治疗晚期乳腺癌的报道,本文将采用培美曲塞联合顺铂治疗 8 例转移性乳腺癌患者的情况报道如

下,以期对转移性乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

8 例转移性乳腺癌患者均为本院 2007 年 10 月

~2009 年 10 月住院患者,均为女性,年龄 52 ~ 68 岁,中位年龄 56 岁,所有患者此前均因乳腺癌而接受过手术及蒽环类或紫杉类方案化疗(8 例均行乳腺癌改良根治术,术后化疗 AC 方案 5 例,TA 方案 3 例),现再次发现转移灶,均有影像学上可见的病灶并经病理证实。患者血常规及肝功能处于正常水平。向患者及家属讲明情况,患者及家属均自愿接受培美曲塞联合顺铂治疗。

1.2 给药方法

培美曲塞 500 mg/m² 溶解于 100 mL 生理盐水中,于 10 min 内静脉滴注完毕,顺铂 75 mg/m²,每 3 周重复。使用培美曲塞期间,按说明书要求口服低剂量叶酸并肌肉注射维生素 B12。8 例患者共接受 44 个周期的化疗,中位化疗 4 个周期(3 ~ 8 个周期)。

1.3 观察指标

同时观察疗效及不良反应。至少完成两周期化疗才可评价疗效。每 2 个疗程结束后于第 3 个疗程开始前复查影像学,观察可测量病灶,如患者无疾病进展且不良反应可耐受,则化疗持续进行。疗效评价按照实体瘤的疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 为有效。毒副反应按 WHO 急性及亚急性毒性标准分为 0 ~ IV 级。

2 结 果

2.1 疗效

8 例患者化疗 3 ~ 8 个周期,中位化疗 4 个周期,总有效率(CR + PR)为 75%,临床获益率(CR + PR + SD)为 87.5%,其中 CR 2 例、PR 4 例、SD 1 例,PD 1 例。生存期 2 ~ 22 个月,中位生存期 10 个月。其中 CR 2 例,1 例为腹膜后淋巴结肿大,手术证实为乳腺癌转移,经培美曲塞联合顺铂治疗 3 个疗程后,肿大的淋巴结消失;1 例为胸壁皮肤肿物,术后证实为乳腺癌转移,经培美曲塞联合顺铂治疗 2 个疗程后,无新病灶出现。

2.2 毒副反应

治疗期间最常见的不良反应是疲乏,其中 I ~ II 级 6 例,占 75%,III ~ IV 级 2 例,占 25%;外周血白细胞减少 I ~ II 级 5 例,占 62.5%,III ~ IV 级 3 例,占 37.5%;但经积极对症支持治疗后好转,均未影响化疗进行。此外尚有胃肠道反应、皮疹等,但多为 I ~ II 级,积极对症治疗后好转或可耐受化疗。无因严重不良反应及治疗相关性死亡的病例(表 1)。

表 1 8 例转移性乳腺癌患者培美曲塞联合顺铂化疗期间的毒性反应

毒性表现	I - II 期	III - IV 期
疲乏	6	2
外周血白细胞减少	5	3
皮疹	2	1
胃肠道反应	1	1
贫血	1	0
血小板减少	1	0

3 讨 论

培美曲塞是一个全合成的抗叶酸代谢药物,其化学名为 N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧-1H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-yl)乙基]苯甲酰]-L-谷氨酸二钠,分子式为 C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O,是一种作用于叶酸代谢过程中多个靶点的药物,它通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程而抑制肿瘤生长。该药于 2005 年 12 月在中国上市,批准的适应症为恶性胸膜间皮瘤。在乳腺癌和结肠癌以及胰腺癌等也有探索性使用的报道。

培美曲塞的化学结构与叶酸受体结合的亲和力很高,结合后由叶酸受体转运入细胞,然后再叶酰基谷氨酸合酶催化下转化为五聚谷氨酸盐,从而抑制胸苷酸合成酶,使得 DNA 合成减少。此外,培美曲塞还抑制二氢叶酸还原酶和甘氨酸胺核苷酸转甲酰酶。通过上述多种作用,使得嘌呤和嘧啶合成障碍。研究发现,培美曲塞治疗 12 h 后细胞停滞于 G1/S 期,从而促进肿瘤细胞凋亡而达到抗癌作用^[1]。

目前,转移性乳腺癌的治疗主要是应用蒽环类和紫杉类药物,但随着越来越多辅助化疗应用所致的耐药性增加,转移性乳腺癌患者可选化疗方案越来越受到限制。

培美曲塞已经在多个晚期乳腺癌的 II 期临床试验中获得肯定疗效。Spielmann 等^[2]单用培美曲塞治疗蒽环类及紫杉类治疗失败的晚期转移性乳腺癌,可获得 12.8 个月的中位生存期。Garin 等^[3]使用培美曲塞加卡铂治疗晚期转移性乳腺癌患者,也获得了 54% 的有效率和 10.3 个月的中位无疾病进展期。这些研究中不良反应均较轻。本研究中,培美曲塞联合顺铂治疗总有效率为 66.7%,临床获益率为 83.3%,生存期 2 ~ 22 个月,中位生存期 10 个月。由于按照药品说明在治疗期间补充了叶酸、维生素 B12,以预防或减少治疗相关的血液学或胃肠道不良反应,均可耐受,与文献[4,6]报道中类似。

培美曲塞作为一种新型的多靶点抗叶酸制剂,从多个途径达到抑制肿瘤细胞生长的目的,其较轻的毒副作用、加之可与其它化疗药物联合应用,使其作用效果明显提高。本临床研究显示,培美曲塞联合顺铂对曾经接受过治疗但再次复发的晚期转移性乳腺癌患者仍然有效,不良反应可以耐受,是一个值得进一步推广的治疗方案。

参考文献:

- [1] Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed[J]. Clin Lung Cancer,2004,5(suppl 2):51-55.
- [2] Spielmann M, Martin M, Namer M, et al. Activity of pemetrexed (ALMTA, multitargeted antifolate, LY231514) in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: an interim analysis[J]. Clin Breast Cancer,2001,2(1):47-51.
- [3] Garin A, Manikhas A, Biakhov M, et al. A phase II trial of

a combination of pemetrexed and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer: an NCCTG study[J]. Ann Oncol,2006,17(2):226-231.

- [4] Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2009,27(20):3284-3289.
- [5] Garin A, Manikhas A, Biakhov M, et al. A phase II study of pemetrexed and carboplatin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat,2008,110(2):309-315.
- [6] Martin M, Blasinska-Morawiec M, Salas JF, et al. A multicenter, single-arm phase II study of pemetrexed plus doxorubicin administered every 21 days in patients with advanced breast cancer[J]. Clin Breast Cancer,2009,9(3):155-160.

(此文编辑 朱雯霞)