

## 培美曲塞联合环磷酰胺治疗复发转移性乳腺癌的疗效观察

谢明瑞, 李雨遥, 赵昌涛

榆林市第二医院 肿瘤科, 陕西 榆林 719000

**摘要:** **目的** 研究注射用培美曲塞二钠联合注射用环磷酰胺治疗复发转移性乳腺癌的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2015年2月榆林市第二医院收治的乳腺癌患者68例为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各34例。对照组第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠 500 mg/m<sup>2</sup>; 第2天静脉滴注注射用奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup>。治疗组第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠 500 mg/m<sup>2</sup>; 第2天静脉滴注注射用环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>。两组均以21 d为1个疗程, 治疗2个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组生活质量和不良反应发生情况以及生存率和复发率情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观缓解率分别为52.9%、76.5%, 临床控制率分别为67.6%、88.2%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的生理状态、心理状态、躯体功能和社会功能评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组的肝肾损伤、贫血、心脏毒性、脱发发生率均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后1年, 对照组和治疗组生存率分别为61.8%、88.2%, 复发率分别为23.5%、2.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后2年, 对照组和治疗组生存率分别为52.9%、76.5%, 复发率分别为35.3%、5.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用培美曲塞二钠联合注射用环磷酰胺治疗复发转移性乳腺癌具有较好的临床疗效, 可提高生活质量, 改善1、2年期的生存率和复发率, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 注射用培美曲塞二钠; 注射用环磷酰胺; 注射用奥沙利铂; 乳腺癌; 生活质量; 生存率; 复发率

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2216-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.038

## Clinical observation of pemetrexed combined with cyclophosphamide in treatment of recurrent and metastatic breast cancer

XIE Ming-ru, LI Yu-yao, ZHAO Chang-tao

Department of Oncology, Yulin Second Hospital, Yulin 719000, China

**Abstract: Objective** To study the clinical efficacy of Pemetrexed Disodium for injection combined with Cyclophosphamide for injection in treatment of recurrent and metastatic breast cancer. **Methods** Women (68 cases) with recurrent and metastatic breast cancer in Yulin Second Hospital from January 2013 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. Women in the control group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection 500 mg/m<sup>2</sup> at the first day. Then women in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection 100 mg/m<sup>2</sup> at the second day. Women in the treatment group were iv administered with Pemetrexed Disodium for injection 500 mg/m<sup>2</sup> at the first day. Then patients in the treatment group were iv administered with Cyclophosphamide for injection 500 mg/m<sup>2</sup> at the second day. Patients in two groups were treated for 2 courses, 21 d as a course of treatment. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, adverse reaction, survival rates and recurrence rates in two groups were compared. **Results** After treatment, the objective remission rates in the control and treatment groups were 52.9% and 76.5%, respectively, the clinical control rates in the control and treatment groups were 67.6% and 88.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of physiological status, mental state, somatic function, and social function in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The incidence rate of liver and kidney injury,

收稿日期: 2017-06-08

作者简介: 谢明瑞, 男, 陕西榆林人, 本科, 主要研究方向为肿瘤内科相关疾病诊疗。Tel: 18992246234 E-mail: xiemrd@qq.com

anemia, cardiotoxicity, and alopecia in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). One year after treatment, the survival rates in the control and treatment groups were 61.8% and 88.2%, respectively, and the recurrence rates in the control and treatment groups were 23.5% and 2.9%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). Two years after treatment, the survival rates in the control and treatment groups were 52.9% and 76.5%, respectively, and the recurrence rates in the control and treatment groups were 35.3% and 5.9%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pemetrexed Disodium for injection combined with Cyclophosphamide for injection has clinical curative effect in treatment of recurrent and metastatic breast cancer, can enhance the quality of life, improve the survival rate and recurrence rate in 1 and 2 years, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Pemetrexed Disodium for injection; Cyclophosphamide for injection; Oxaliplatin for injection; breast cancer; quality of life; survival rate; recurrence rate

随着人们生活节奏的加快,工作压力的加重,乳腺癌的发病率越来越高,已成为威胁女性健康的首要疾病。乳腺癌的发病较为隐匿,大多数患者的临床症状不明显,5%~10%的患者在确诊时已处于晚期阶段,开始出现转移。对于乳腺癌的治疗,临床上常采用手术治疗和化疗相结合的治疗方式,如果在早期得到规范治疗,一部分患者会临床受益<sup>[1]</sup>。但是对于晚期转移的患者,好的方案可以减少患者的并发症,减少复发的几率,因此化疗药物的选择非常重要,一方面要考虑药物疗效,又要结合患者自身的疾病情况,在杀死癌细胞的同时又不过分伤害正常组织<sup>[2]</sup>。培美曲塞属于叶酸拮抗剂,可以有效地抑制乳腺癌的生长,进而使肿瘤细胞停止分裂和增殖,达到抗肿瘤效果<sup>[3]</sup>。环磷酰胺是常用的烷化剂类抗肿瘤药,在人体肝微粒体酶催化下分解出烷化作用很强的氯乙基酰胺,后者可对乳腺癌细胞产生细胞毒作用<sup>[4]</sup>。铂类药物通过破坏乳腺癌细胞脱氧核糖核酸(DNA)而发挥抗肿瘤效果<sup>[5]</sup>。因此,本研究以培美曲塞联合奥沙利铂为对照,考察了培美曲塞联合环磷酰胺治疗复发转移性乳腺癌的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年1月—2015年2月榆林市第二医院收治的乳腺癌患者68例为研究对象,均符合世界卫生组织(WHO)关于复发转移性乳腺癌的诊断标准<sup>[6]</sup>。年龄28~55岁,平均(46.9±6.7)岁;病程2~10年,平均(4.3±2.2)年。所有患者均经过细胞学或病理学检查确诊,并且经过计算机断层扫描(CT)检查未发现转移,患者卡氏评分均≥80分。排除严重肝肾损伤患者,排除严重感染以及对培美曲塞或环磷酰胺过敏患者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各34例。其中对照组年龄28~55岁,平均(47.1±6.9)岁,病程2~10年,平均(4.5±1.1)年。治疗组年龄29~54岁,平均(46.6±8.6)岁,病程2~9年,平均(4.2±1.2)年。两组患者的一般资料如年龄、病程等没有明显差异,具有可比性。

两组患者均采用常规治疗,如化疗前给予叶酸、维生素B<sub>12</sub>、地塞米松、止吐药。对照组第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠(齐鲁制药有限公司生产,规格0.2g/支,产品批号20120701)500mg/m<sup>2</sup>;第2天静脉滴注注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,产品批号20120802,规格50mg/支),100mg/m<sup>2</sup>。治疗组第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠500mg/m<sup>2</sup>;第2天静脉滴注注射用环磷酰胺(海正辉瑞制药有限公司生产,规格0.5g/支,产品批号20120904)500mg/m<sup>2</sup>。两组均以21d为1个疗程,治疗2个疗程。每个疗程结束后影像学复查。

### 1.3 临床疗效判定标准

采用WHO关于实体瘤疗效评价标准<sup>[7]</sup>。完全缓解(CR):病灶消失,患侧乳房病灶、腋下肿大的淋巴结消失;部分缓解(PR):肿瘤病灶有缩小,长径之和缩小超过30%,但未能完全消失;稳定(SD):肿瘤长径之和有减少,但未达到PR的标准;进展(PD):患者乳房、其他部分出现新的病灶,或腋下发现肿大的淋巴结,或肿瘤长径之和增加。

$$\text{客观缓解率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{临床控制率} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

### 1.4 观察指标

采用生活质量综合评定问卷(GQOLI-74)对两组患者的生存质量评分进行比较。GQOLI-74包括

生理状态、生理状态、社会功能、躯体功能 4 个维度, 共计 64 个条目进行评分, 1 分代表生活质量最差, 5 分代表生活质量最好, 分数越高代表生活质量改善越明显<sup>[8]</sup>。

### 1.5 不良反应观察

观察患者治疗过程中是否出现恶心、呕吐和脱发等不良反应。在治疗第 5、10、15、20 天分别抽取患者静脉血做血常规检查, 观察是否出现中性粒细胞、血小板减少。

### 1.6 随访

采用电话、访视的方法进行随访, 每年至少 1 次; 随访内容包括随访的日期、生存状态, 如果死亡, 则需要记录死亡原因、死亡日期。随访疗效包括了患者的生存率和复发率。

### 1.7 统计学分析

对所有采集数据通过 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 其中的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示, 同组治疗前后的比较方式采用配对  $t$  检验, 治疗后两组间比较方式采用成组  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 8 例, PR 为 10 例, SD 为 5 例, 客观缓解率为 52.9%, 临床控制率为 67.6%; 治疗组 CR 为 10 例, PR 为 16 例, SD 为 4 例, 客观缓解率为 76.5%, 临床控制率为 88.2%, 两组比

较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组生活质量评分比较

治疗后, 两组患者的生理状态、心理状态、躯体功能和社会功能评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组和治疗组的肝肾损伤发生率分别为 23.5%、2.9%, 贫血发生率分别为 23.5%、5.9%, 心脏毒性发生率分别为 35.3%、5.9%, 脱发发生率分别为 26.5%、2.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组随访比较

治疗后 1 年, 对照组和治疗组生存率分别为 61.8%、88.2%, 复发率分别为 23.5%、2.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后 2 年, 对照组和治疗组生存率分别为 52.9%、76.5%, 复发率分别为 35.3%、5.9%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 3 讨论

自 20 世纪 90 年代以来, 乳腺癌的发病率越来越高, 乳腺癌已经成为女性恶性肿瘤之最, 乳腺癌的发病原因多样化, 除了与家族因素有关, 还与长期的使用外源雌激素、过度饮酒、睡眠不足等因素有关<sup>[9]</sup>。由于乳腺癌在早期隐匿性极强, 不容易被

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	临床控制率/%
对照	34	8	10	5	11	52.9	67.6
治疗	34	10	16	4	4	76.5*	88.2*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组生活质量评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

Table 2 Comparison on quality of life scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

组别	观察时间	生理状态评分/分	心理状态评分/分	躯体功能评分/分	社会功能评分/分
对照	治疗前	42.9 ± 4.7	40.2 ± 3.6	41.6 ± 5.0	44.1 ± 5.7
	治疗后	61.1 ± 6.1*	57.6 ± 6.9*	56.4 ± 6.2*	64.2 ± 7.7*
治疗	治疗前	43.3 ± 5.2	41.3 ± 5.8	41.1 ± 5.8	43.9 ± 4.8
	治疗后	78.9 ± 10.3*▲	81.3 ± 8.9*▲	76.9 ± 6.9*▲	83.9 ± 10.1*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组不良反应比较 (n = 34)

Table 3 Comparison on adverse reaction between two groups (n = 34)

组别	血小板减少		肝肾损伤		白细胞减少		贫血		心脏毒性		脱发		恶心呕吐	
	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	9	26.5	8	23.5	8	23.5	8	23.5	12	35.3	9	26.5	13	38.2
治疗	8	23.5	1	2.9*	7	20.6	2	5.9*	2	5.9*	1	2.9*	12	35.3

与对照组比较: \*P<0.05

\*P < 0.05 vs control group

表4 两组随访情况比较 (n = 34)

Table 4 Comparison on follow-up between two groups (n = 34)

组别	1年				2年			
	生存例数/例	生存率/%	复发例数/例	复发率/%	生存例数/例	生存率/%	复发例数/例	复发率/%
对照	21	61.8	8	23.5	18	52.9	12	35.3
治疗	30	88.2*	1	2.9*	26	76.5*	2	5.9*

与对照组比较: \*P<0.05

\*P < 0.05 vs control group

发现,只有在乳头疼痛、瘙痒以及腋窝淋巴结肿胀时才被发现,如果不能及时治疗,就会转移至全身,严重的情况下会危及生命<sup>[10]</sup>。乳腺癌患者在早期可以通过手术切除治疗,大部分预后良好,但对于病情延误的晚期患者,已经错过了最佳的手术机会。随着医学的不断进步以及分子生物学的发展,内分泌治疗、靶向药物治疗手段不断涌现,因此,虽然乳腺癌的发病率在升高,但死亡率却在不断下降,有文献报道,30%左右的乳腺癌患者手术后仍有复发的可能性,因此化疗依旧是重要的治疗手段<sup>[11]</sup>。化疗是复发转移乳腺癌的标准治疗方案之一,可以有效地降低患者的肿瘤分期,使得部分患者重新获得手术的机会,从而整体延长生存期<sup>[12]</sup>。化疗不仅可以抑制肿瘤细胞的增殖,还会减少耐药细胞的产生,治疗方式包括局部放疗、内分泌治疗以及全身化疗等<sup>[13]</sup>。

培美曲塞是一种抗叶酸制剂,可以抑制二氢叶酸还原酶、胸苷酸合成酶活性,进而抑制肿瘤细胞的增殖,目前广泛应用于包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的治疗。有文献报道,培美曲塞单药用于HER-2阳性的乳腺癌患者治疗临床效果一般,其有效率仅为20%,临床控制率低于50%<sup>[14]</sup>。在2004年,培美曲塞被美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗无法手术或不能手术的恶性皮间瘤,同时作为晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的二线用药,目前有大量的乳腺癌适应症正在开展临床试验,联

合用药的临床效果值得期待。环磷酰胺是一种常用烷化剂类抗肿瘤药物,在体内经过细胞色素P450酶(CYPs)代谢,代谢为氯乙基磷酰胺,该代谢物具有较强的烷基化作用,可以作用于肿瘤细胞发挥细胞毒作用。环磷酰胺与培美曲塞作用机制不同,对肿瘤细胞的杀伤效果也具有很强的互补性,两种药物联合应用,不仅有可能降低患者的不良反应,更有可能在药效学方面产生协同作用,进而达到治疗乳腺癌的目的。本研究中,治疗组临床控制率可达88.2%,明显高于对照组67.6%;治疗组患者1、2年的生存率均明显高于对照组,复发率均明显低于对照组;在不良反应发生情况比较中,两组患者的不良反应均以血小板减少、肝肾损伤、白细胞减少、贫血、心脏毒性、脱发以及恶心呕吐为主,其中治疗组患者的肝肾损伤、贫血、心脏毒性、脱发的发生率均明显低于对照组,两组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。

综上所述,培美曲塞联合环磷酰胺治疗复发转移性乳腺癌具有较好的临床疗效,可提高生活质量,改善1、2年的生存率和复发率,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 刘力,刘国文,谭米多. 乳腺癌的综合治疗现状 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(1): 60-63.  
 [2] 王华庆,张会来,方志沂. 晚期转移性乳腺癌的化疗新进展 [J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2005, 32(9): 684-

- 686.
- [3] 李树婷, 马飞, 孙燕. 抗肿瘤代谢新药——培美曲塞(续) [J]. 癌症进展, 2005, 3(6): 582-586.
- [4] 黄征宇, 刘芳群, 高利臣, 等. 乳腺癌环磷酰胺治疗的药物基因组学研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(10): 1196-1200.
- [5] 马丽, 张清媛. 铂类药物用于三阴性乳腺癌的新辅助化疗 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(3): 434-436.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [8] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册 [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 88-100.
- [9] 方亚, 胡海兰. 女性乳腺癌危险因素及其变化 [J]. 中国卫生统计, 2009, 26(3): 241-243.
- [10] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- [11] 徐玉秀, 张澜波, 周正飞, 等. 乳腺癌围手术期化疗的意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(4): 348.
- [12] 王晓稼. 乳腺癌新辅助化疗的共识与争议 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(10): 788-792.
- [13] 石远凯, 孙燕. 乳腺癌的新辅助化疗 [J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(10): 585-586.
- [14] 邬晓敏, 章焯, 朱为民, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(2): 159-160.