

洛铂与顺铂分别联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的疗效比较

盛 晶*, 万里新#, 屈中玉(南阳市中心医院肿瘤内科一病区, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R73 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3377-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.18

摘要 目的:比较洛铂与顺铂分别联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的临床疗效与安全性。方法:160例晚期转移性乳腺癌患者随机分为观察组和对照组,每组80例。对照组患者给予注射用顺铂30 mg/m²,静脉滴注,每3周1次+替吉奥胶囊50 mg,饭后口服,每日2次,连服14 d。观察组患者给予注射用洛铂30 mg/m²,静脉滴注,每3周1次+替吉奥胶囊(用法用量同对照组)。每3周为1个周期,两组均治疗2个周期。观察并比较两组患者近期疗效[客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)],淋巴结、肺部、肝脏、骨组织的转移病灶化疗效果、化疗不良反应发生情况和远期疗效等。结果:治疗后观察组患者ORR(67.50% vs. 46.25%)、DCR(85.00% vs. 66.25%)、淋巴结转移ORR(71.43% vs. 47.83%)、肺部转移ORR(60.71% vs. 40.00%)和DCR(78.57% vs. 56.00%)、骨组织转移ORR(28.57% vs. 16.67%)、1年生存率(75.00% vs. 52.50%)和2年生存率(42.50% vs. 17.50%)均显著高于对照组;化疗不良反应发生率显著低于对照组(43.75% vs. 70.00%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者淋巴结转移DCR、骨组织转移DCR、肝脏转移ORR和DCR、半年生存率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:与顺铂联合替吉奥相比,洛铂联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的近期疗效,淋巴结转移、骨组织转移、肺部转移治疗效果,1年以上远期治疗效果和安全性均较好,而两者肝脏转移治疗效果相当。

关键词 洛铂;顺铂;替吉奥;转移性乳腺癌;疗效;不良反应;生存率

Comparison of Therapeutic Efficacy of Lobaplatin or Cisplatin Combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium in the Treatment of Advanced Metastatic Breast Cancer

SHENG Jing, WAN Lixin, QU Zhongyu(First Ward, Dept. of Oncology, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of lobaplatin or cisplatin combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium in the treatment of advanced metastatic breast cancer. **METHODS:** A total of 160 patients with advanced metastatic breast cancer were randomly divided into observation group and control group, with 80 cases in each group. Control group was given Cisplatin injection 30 mg/m² intravenously, every 3 weeks Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium capsules 50 mg orally after meal, twice a day, for consecutive 14 days. Observation group was given Lobaplatin for injection 30 mg/m² intravenously, every 3 weeks+Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium capsules (same usage and dosage as control group), every 3 weeks. A treatment course lasted for 3 weeks, and both groups received 2 courses. Short-term efficacies(ORR,DCR), chemotherapy effects of lymph node, lung, bone and liver, ADR and long-term efficacy were compared between 2 groups. **RESULTS:** After treatment, ORR(67.50% vs. 46.25%), DCR(85.00% vs. 66.25%), ORR of lymph node metastasis (71.43% vs. 47.83%), ORR of lung metastasis (60.71% vs. 40.00%), DCR of lung metastasis (78.57% vs. 56.00%), ORR of bone metastasis (28.57% vs. 16.67%), 1-year survival rates (75.00% vs. 52.50%) and 2-years survival rates (42.50% vs. 17.50%) of observation group were significantly higher than control group; the incidence of chemotherapy ADR in observation group was significantly lower than control group (43.75% vs. 70.00%), with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in lymph node metastasis DCR, bone tissue metastasis DCR, liver metastasis ORR and DCR, or half year survival rate between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared to cisplatin combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium, lobaplatin combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium show better short-term therapeutic efficacy, therapeutic efficacy of lymph node metastasis, bone metastasis and lung metastasis, more than 1-year long-term therapeutic efficacy and safety in the treatment of advanced metastatic breast cancer. **KEYWORDS** Lobaplatin; Cisplatin; Tegafur, gimeracil and oteracil potassium; Metastatic breast cancer; Therapeutic efficacy; ADR; Survival rate

乳腺癌是目前临床上最为常见的女性恶性肿瘤之一,在女性肿瘤疾病中占据首位。其中,约有50%的乳

* 主治医师。研究方向:肿瘤内科疾病的研究与治疗。电话:0377-63200088。E-mail: sjz00815@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤内科疾病的研究与治疗。电话:0377-63200088。E-mail: nanyang1967@163.com

腺癌患者会发生不同程度的癌症转移,给癌症的治疗带来极大困难^[1]。目前,针对转移性乳腺癌患者的治疗,临床主要以化疗为主,可有效缓解疾病,延长生存期,但在药物的选择上存在较大争议^[2]。顺铂与洛铂是目前临床上最为常见的两种化疗药物,而替吉奥是一种复方制剂,含有替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾,能够对其他药

物耐受的肿瘤患者继续有效^[3]。本研究比较了洛铂与顺铂分别联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的临床疗效与安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院2015年1—12月收治的160例晚期转移性乳腺癌患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组80例。对照组患者年龄44~75岁,平均年龄(60.1±7.0)岁;病灶数:单发63例,双发17例;转移部位:淋巴结转移23例,肺部转移25例,肝脏转移14例,骨组织转移18例。观察组患者年龄45~76岁,平均年龄(60.9±7.4)岁;病灶数:单发59例,双发21例;转移部位:淋巴结转移21例,肺部转移28例,肝脏转移17例,骨组织转移14例。两组患者年龄、病灶数和转移部位等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均满足《内科学》(第6版)中关于转移性乳腺癌的诊断^[4];(2)符合2013年《首届中国进展期乳腺癌共识指南(草案)》的相关标准^[5];(3)经影像学与病理切片确诊。排除标准:(1)转移病灶 ≥ 2 个;(2)入组前2周内使用过其他放化疗药物;(3)预计生存期 < 3 个月。

1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H20073652]30 mg/m²加入250 mL葡萄糖溶液中,静脉滴注,每3周1次+替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,规格:每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg与奥替拉西钾19.6 mg,批准文号:国药准字H20100150)50 mg,饭后口服,每日2次,连服14 d。观察组患者给予注射用洛铂[海南长安国际制药有限公司,规格:50 mg(以无水物计),批准文号:国药准字H20050308]30 mg/m²加入250 mL葡萄糖溶液中,静脉滴注,每3周1次+替吉奥胶囊(用法用量同对照组)。每3周为1个周期,两组均治疗2个周期。

1.4 观察指标

观察并比较两组患者近期疗效,淋巴结、肺部、肝脏、骨组织的转移病灶化疗效果,记录化疗期间不良反应发生情况和远期疗效(治疗后半年、1年与2年进行随访,计算生存率)。

1.5 疗效判定标准

参考实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价近期疗效。完全缓解(CR):病灶完全消失,全部病理淋巴结短直径缩小至1 cm以下;部分缓解(PR):病灶直径缩小至治疗前30%以下;疾病稳定(SD):病灶直径缩小至治疗

前30%~50%左右;疾病进展(PD):病灶直径增加20%以上或新病灶发生^[6]。其中,客观有效率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理和分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后观察组患者ORR与DCR显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of short-term therapeutic efficacies between 2 groups (case)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
对照组	80	9	28	16	27	46.25	66.25
观察组	80	14	40	14	12	67.50*	85.00*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

Note: vs. control group, * $P<0.05$ 。

2.2 两组患者转移病灶化疗效果比较

经过2个周期的化疗后,观察组患者淋巴结转移ORR、肺部转移ORR和DCR、骨组织转移ORR均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者淋巴结转移DCR、骨组织转移DCR、肝脏转移ORR和DCR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者转移病灶化疗效果比较(例)

Tab 2 Comparison of chemotherapy effects of metastasis lesions between 2 groups (case)

组别	转移灶部位	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
对照组	淋巴结	23	0	11	5	7	47.83	69.57
	肺部	25	0	10	4	8	40.00	56.00
	肝脏	14	0	6	2	6	42.86	57.14
	骨组织	18	0	3	4	11	16.67	38.89
观察组	淋巴结	21	0	15	0	6	71.43*	71.43
	肺部	28	0	15	5	6	60.71*	78.57*
	肝脏	17	0	7	2	8	41.18	52.94
	骨组织	14	0	4	2	5	28.57*	42.86

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

Note: vs. control group, * $P<0.05$ 。

2.3 两组患者化疗不良反应比较

观察组患者化疗不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。由表3可知,差异主要集中在血液毒性、脱发、胃肠道反应以及肝/肾功能异常上($P<0.05$),而在高热、神经毒性、出血和皮疹以及手足综合征上,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组患者远期生存率比较

观察组患者1年生存率和2年生存率显著高于对照

组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者半年生存率比较,差异无统计学意义,详见表4。

表3 两组患者化疗不良反应比较

Tab 3 Comparison of chemotherapy ADR between 2 groups

不良反应	对照组(n=80)		观察组(n=80)	
	发生例数	占比,%	发生例数	占比,%
高热	2	2.50	0	0
血液毒性	24	30.00	20	25.00*
神经毒性	0	0	0	0
脱发	4	5.00	1	1.25*
胃肠道反应	9	11.25	4	5.00*
出血、皮疹	5	6.25	3	3.75
肝、肾功能异常	11	13.75	7	8.75*
手足综合征	1	1.25	0	0
合计	56	70.00	35	43.75*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

表4 两组患者远期生存率比较

Tab 4 Comparison of long-term survival rates between 2 groups

组别	n	半年生存率		1年生存率		2年生存率	
		例数	占比,%	例数	占比%	例数	占比,%
对照组	80	67	83.75	42	52.50	14	17.50
观察组	80	72	90.00	60	75.00*	34	42.50*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

3 讨论

虽然我国乳腺癌的发病率在全世界范围内处于较低水平,但随着生活水平的不断提高,乳腺癌的发病率逐年上升,预计数年后即可超越西方国家,形势不容乐观^[7]。针对该病的治疗,临床上主要以化疗为主。顺铂与洛铂同为铂类化合物,抗肿瘤机制较为相似,都是对DNA的复制和转录过程进行阻碍,继而干扰肿瘤细胞周期的正常运行,达到抑制肿瘤生长的目的^[8]。对两种药物的药动学进行比较,洛铂具有持续时间长、起效快和肿瘤组织中浓度高而血浆组织中浓度低等特点,对机体有较好的选择性;而顺铂的胃肠道反应和肾毒性等毒副作用使其在临床上的应用剂量受到一定程度的限制。有研究显示,以顺铂作为治疗一线药物时,缓解率达40%~50%。与顺铂相比,洛铂无显著肾毒性,耳毒性、消化道反应和神经毒性都低于顺铂,且洛铂的抗癌治疗指数略高于顺铂^[9]。因此,洛铂具有抗肿瘤活性强、抗肿瘤谱广、与其他铂类药物无交叉耐药且毒性低等优点,在临床上有着较好的应用前景。

替吉奥是一种复方制剂,复方中的吉美嘧啶是二氢嘧啶脱氢酶的特异性抑制剂,能够对其他药物耐受的患者继续有效,而方中的奥替拉西钾可以降低替加氟引起的胃肠道毒性,使替吉奥具有高效低毒的临床特点,可

使老年癌症肿瘤患者广泛受益^[9]。

本研究结果显示,观察组患者淋巴结转移ORR、骨组织转移ORR、肺部转移ORR与DCR均显著高于对照组,差异均有统计学意义;而两组患者淋巴结转移DCR、骨组织转移DCR、肝脏转移ORR和DCR比较,差异均无统计学意义。这说明与顺铂联合替吉奥相比,洛铂联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌在有效提升近期疗效的同时,针对淋巴结、肺部和骨组织转移病灶也有较好的疗效,但对肝脏转移疗效相当。观察组患者1年生存率和2年生存率显著高于对照组,差异有统计学意义;两组患者半年生存率比较,差异无统计学意义,说明洛铂联合替吉奥更能延长患者1年以上生存期。安全性方面,观察组患者化疗不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。说明洛铂联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌安全性优于顺铂联合替吉奥。

综上所述,与顺铂联合替吉奥相比,洛铂联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的近期疗效,淋巴结转移、骨组织转移、肺部转移治疗效果,1年以上远期疗效和安全性均较好,而两者肝脏转移治疗效果相当。由于纳入研究样本量较小、观察时间较短,所得结论还需更多大样本、多中心研究加以证实。

参考文献

- [1] 谢彦,陈冬波,谢晓东.多西紫杉醇联合替吉奥治疗蒽环类耐药晚期三阴乳腺癌疗效观察[J].肿瘤基础与临床,2013,26(4):298-300.
- [2] 王雯邈,袁芄,徐兵河.替吉奥单药治疗转移性乳腺癌获部分缓解1例并文献复习[J].肿瘤防治研究,2013,40(2):218-220.
- [3] 马培奇.抗肿瘤新药替吉奥钾研究进展[J].上海食品药品监管情报研究,2007(89):30-33,43.
- [4] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:1479.
- [5] 李惠平,Rugo HS,张瑾,等.首届中国进展期乳腺癌共识指南:草案[J].癌症进展,2013,11(9):499-505.
- [6] 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.
- [7] 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):561-563.
- [8] 郝吉庆,马强,刘彭坤.吉西他滨联合洛铂或顺铂治疗蒽环类和紫杉类药物耐药晚期乳腺癌的比较研究[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(5):554-558.
- [9] 笪洁,杜瀛瀛,卜雨佳,等.替吉奥单药三线治疗转移性乳腺癌的临床研究[J].中华疾病控制杂志,2015,19(7):751-753.

(收稿日期:2016-09-08 修回日期:2017-06-26)

(编辑:申琳琳)