

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.021

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.021

培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌肺转移患者的疗效

徐玉瑞, 巢琳, 何旻, 孙永宏, 李琛

(南京医科大学附属无锡第二人民医院甲乳外科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的: 回顾性分析培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌肺转移患者的疗效以及影响乳腺癌肺转移患者预后的相关因素。方法: 回顾性分析2011年7月至2016年7月间44例乳腺癌肺转移的临床资料, 比较两类不同解救治疗方案的近期和远期疗效, 并采用Cox回归分析以及Cox多因素模型分析44例患者的预后相关因素。结果: 44例乳腺癌患者肺转移后解救治疗的总有效率为61.4%(27/44), 培美曲塞联合铂类化疗组临床有效率[B组, 76.0% (19/25)]优于吉西他滨联合化疗组[A组, 42.0% (8/19)], 差异有统计学意义($P=0.023$)。两组均出现血液学毒性以及恶心、呕吐等不良反应, B组患者中贫血、白细胞减少、血小板降低、恶心、呕吐、口腔黏膜炎的发生率明显低于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。44例患者中位随访期22.5(6~60)个月, 中位无疾病进展时间(progression free survival, PFS)为14(95%CI 6.0~22.1)个月, 中位生存期(lung metastases-overall survival, LM-OS)为41(95%CI 30.9~50.1)个月, 肺转移后2年PFS为49.2%, 肺转移后5年OS为41.4%。两组的PFS和LM-OS差异均无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析和多因素分析结果均表明病理分型、临床分期、解救治疗后的临床缓解情况是预后危险因素。结论: 乳腺癌肺转移的预后较差, 其中三阴型乳腺癌、初始就发现肺转移的IV期患者以及解救治疗后出现进展预后差。采用培美曲塞联合铂类化疗方案解救治疗仅有肺转移或者肺转移合并骨转移的晚期乳腺癌患者近期疗效较好, 不良反应小, 但患者的远期预后并没有得到明显改善。

[关键词] 乳腺肿瘤; 肺转移; 培美曲塞; 疗效; 预后因素; 多因素分析

Effect of pemetrexed combined with platinum in the treatment of breast cancer patients with lung metastasis

XU Yurui, CHAO Lin, HE Min, SUN Yonghong, LI Chen

(Department of Breast and Thyroid, Wuxi No. 2 Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214002, China)

Abstract **Objective:** To retrospectively analyze the efficacy of pemetrexed combined with platinum in the treatment of breast cancer patients with lung metastases and the relevant prognosis factor. **Methods:** The clinical data of 44 cases of breast cancer with lung metastasis from July 2011 to July 2016 were retrospectively analyzed. According to the different treatment regimens, the short- and long-term efficacy were analyzed. The clinical

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-06

通信作者 (Corresponding author): 巢琳, Email: chaolin696@yeah.net

基金项目 (Foundation item): 福建省卫生计生委青年科研课题 (2014-1-13)。This work was supported by Youth Research Project of Fujian Provincial Health and Family Planning Committee, China (2014-1-13).

features, treatment regimens and prognosis of 44 patients with breast cancer were analyzed by Cox regression analysis and Cox multivariate model. **Results:** The total effective rate was 61.4% (27/44) in 44 patients with breast cancer after lung metastases. The clinical efficacy of pemetrexed combined with platinum group (group B) was better than that of gemcitabine combined with chemotherapy group (group A), (76.0%, 19/25 vs 42.0%, 8/19), the difference was statistically significant ($P=0.023$). The toxicity of blood, nausea and vomiting occurred in both groups. The incidence of anemia, leukopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting and oral mucositis in group B were significantly lower than those in group A, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The median follow-up period was 22.5 months (6 to 60 months), the median progression-free survival (PFS) was 14 (95% CI 6.0–22.1) months, median lung metastases-overall survival (LM-OS) was 41 (95% CI 30.9–50.1) months, PFS was 49.2% at 2 years after lung metastasis, and 41.4% in 5 years after lung metastasis. There was no significant difference between PFS and LM-OS in both groups. The results of univariate and multivariate analysis showed that pathologic type, clinical stage and clinical effect after rescue treatment were prognostic risk factors. **Conclusion:** The prognosis of lung metastases in breast cancer is poor, especially triple-negative, stage IV breast cancer with lung metastases and progress after treatment. The use of pemetrexed combined with platinum-based chemotherapy has a good short-term effect in the treatment of only lung metastasis or lung metastasis with bone metastases in patients with advanced breast cancer with less adverse events, but the patient's long-term prognosis has not been significantly improved.

Keywords breast neoplasms; lung metastasis; pemetrexed; efficacy; prognostic factors; multivariate analysis

乳腺癌的发病率呈逐年上升, 是女性最为常见的肿瘤, 且发病者年龄呈年轻化趋势, 严重威胁着中国妇女的身心健康。随着医疗水平的提高, 乳腺癌患者的生存得到很大的改善, 但是仍有很多早期患者在经历手术等综合治疗后仍出现远处转移。乳腺癌最常见的转移部位为骨、肺、肝, 随着诊断技术的提高和乳腺癌患者生存期的延长, 肺转移的发生率越来越高。目前乳腺癌肺转移的治疗方法主要为全身化疗、内分泌治疗或者分子靶向治疗等。手术、介入、消融等治疗只应用于单个肺转移灶或转移灶局限于某个肺段的患者, 应用十分局限。邱梅清等^[1]统计显示患者肺转移后中位总生存期为32(2~107)个月, 中位至进展时间为13(1~76)个月, 预后较差。因此, 如何提高乳腺癌肺转移的治疗效果、延长患者的生存期是临床需要解决的问题。

培美曲塞(pemetrexed)作为一种多靶点抗叶酸代谢药物, 可以从抑制DNA复制等多个途径抑制肿瘤细胞的生长。2008年9月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准培美曲塞与顺铂联用作为治疗晚期非小细胞肺癌的一线治疗方法。国内的多中心研究^[2]也显示培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌与吉西他滨联合顺铂疗效相当, 但不良反应明显减少。培美曲塞联用顺铂可以作为安全有效的药物对初治的非小细胞肺癌进行

临床一线治疗。但培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌的报道多为回顾性研究, 且报道较少, 临床应用不广^[3]。本文回顾性分析南京医科大学附属无锡第二人民医院2011年7月至2016年7月间收治的乳腺癌肺转移患者44例, 探讨培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌肺转移的近期疗效和远期生存, 并分析影响乳腺癌肺转移患者预后的相关指标。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年7月至2016年7月间, 无锡市第二人民医院甲乳外科收治的乳腺癌肺转移的患者, 均为女性, 并且发现肺转移后均选择化疗作为解救治疗。病例选择的标准: 1)临床资料完整, 包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、治疗方式以及肺转移性肿瘤的情况等; 2)首发转移部位为仅有肺转移或者肺转移合并骨转移, 并经穿刺活检、正电子发射计算机断层摄影(positron emission tomography, PET)-CT或CT确诊为肺转移; 3)确诊肺转移后首次治疗方案为化疗, 化疗方案为培美曲塞联合铂类或者吉西他滨联合化疗, 根据患者病情同时或序贯接受内分泌、双磷酸盐或者分子靶向治疗; 4)随访资料完整, 在治疗前后均有平扫薄层CT或增强CT记录评价肺部病灶。随访患

者的病情发展、治疗手段和生存情况。最终有44例患者符合上述要求。

1.2 治疗方案

筛选的44例乳腺癌患者中除IV期的患者外均既往接受过蒽环类或者紫杉类的治疗。根据解救治疗的方案不同分为两组, A组为吉西他滨联合化疗方案组, 共19名患者, 方案均为21 d为一个周期, 包括有吉西他滨联合多西他赛($n=8$): 第1, 8天吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$ +第1天多西他赛 75 mg/m^2 ; 吉西他滨联合紫杉醇($n=2$): 第1, 8天吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$ +第1, 8, 15天紫杉醇 90 mg/m^2 ; 吉西他滨联合顺铂组($n=9$): 第1, 8天吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$ +第1天顺铂 75 mg/m^2 。B组为培美曲塞联合铂类化疗组, 共25名患者, 给药方法为第1天培美曲塞 500 mg/m^2 , 每3周1次。首次治疗前5天开始每日口服叶酸 $400\ \mu\text{g}$ 至化疗结束后21 d, 治疗前7 d内及此后每3个周肌肉注射维生素 $B_{12}\ 1\ 000\ \mu\text{g}$, 治疗前1天、给药当天和给药后1天给予地塞米松口服 4 mg , 每日2次。联合方案中的铂类品种和剂量分别是第1天顺铂 75 mg/m^2 , 第1天奈达铂 80 mg/m^2 , 第1天卡铂给药 $\text{AUC}=5$ 。

1.3 近期疗效评价和病例随访

近期疗效的评价按照WHO(1981年)制定的实体瘤客观疗效评定标准, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD), 以CR+PR定义为客观有效率(object response rate, ORR)。治疗2个疗程后重新评价病灶, 确定疗效。按照WHO抗肿瘤药物毒性分度标准进行不良反应评定。采用定期复查和电话随访相结合的方式随访, 至患者死亡或随访截止日2017年1月31日。分析比较两组肺转移后总生存期(lung metastases-overall survival, LM-OS), 即乳腺癌肺转移的时间至肿瘤相关性死亡的时间或随访截止日, 其次无疾病进展时间(progression free survival, PFS), 即乳腺癌肺转移的时间至疾病进展的时间。

1.4 统计学处理

以SPSS 22.0统计软件进行统计分析, 频数资料采用列联表 χ^2 检验, 计量资料采用独立样本 t 检验, 等级资料采用秩和检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法、Cox回归分析以及Cox多因素模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

44例乳腺癌患者均为女性, 中位年龄 $48.5(22\sim74)$ 岁, 患侧左右各占50%, 仅有肺转移28例(63.6%), 肺转移合并骨转移16例(36.4%), IV期的患者共有9例(20.1%), 三阴型乳腺癌患者9例(20.1%), AB两组在年龄、月经状态、病理分级、病理分型、临床分期、肺转移的时间以及是否伴有骨转移方面的差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 近期疗效

44例乳腺癌患者解救治疗的总体有效率是61.4%, 其中A组总体有效率是42.0%, B组总体有效率是76.0%, 两组的近期疗效分布经秩和检验提示两者的差异有统计学意义($P=0.023$, 表2)。

2.3 不良反应

在解救治疗的过程中, 两组均出现血液学毒性以及恶心、呕吐、便秘、脱发、肝功能损害等不良反应, B组贫血、白细胞减少、血小板降低、恶心呕吐、口腔黏膜炎等不良反应发生率明显低于A组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。而两组在腹泻、便秘、肝功能损坏、脱发、神经毒性方面的不良反应发生率方面差异没有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.4 乳腺癌肺转移患者的生存情况

截至2017年1月31日, 回顾研究的44例乳腺癌肺转移患者中位随访时间为 $22.5(6\sim60)$ 个月, 中位PFS为 $14(95\%\text{CI}\ 6.0\sim22.1)$ 个月, 中位LM-OS为 $41(95\%\text{CI}\ 30.9\sim50.1)$ 个月, 肺转移后2年PFS为49.2%, 5年LM-OS为41.4%。其中, A组中位PFS为 $18(95\%\text{CI}\ 9.9\sim26.1)$ 个月, 肺转移后2年PFS为21.4%, B组的中位PFS为 $12(95\%\text{CI}\ 0.6\sim23.4)$ 个月, 2年PFS为39.0%, 两者的差异无统计学意义($\chi^2=0.189$, $P=0.664$, 图1)。A组患者的中位LM-OS为 $41(95\%\text{CI}\ 31.5\sim50.5)$ 个月, 5年LM-OS为37.2%, B组中位LM-OS为 $43(95\%\text{CI}\ 10.1\sim75.9)$ 个月, 5年LM-OS为42.8%, 两者的差异无统计学意义($\chi^2=0.038$, $P=0.845$; 图2)。可见虽然B组的近期疗效优于A组, 但两组的远期预后相似。

2.5 乳腺癌肺转移预后的单因素和多因素分析

采用COX回归分析对影响乳腺癌肺转移患者预后的因素进行单因素分析, 结果显示病理分

型、临床分期、解救治疗后的临床缓解情况、肺转移的时间、内分泌治疗均与乳腺癌肺转移患者的预后相关($P < 0.05$, 表4)。

COX多因素分析结果显示病理分型、临床分期、解救治疗后的临床缓解情况是乳腺癌肺转移患者的独立预后因素($P < 0.05$, 表5)。

表1 乳腺癌患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of breast cancer patients

临床特征	A组	B组	χ^2/t	P
年龄/岁			$\chi^2=0.016$	0.9
≤ 50	11	14		
> 50	8	11		
月经状态			$\chi^2=0.016$	0.9
绝经前	11	14		
绝经后	8	11		
患侧			$\chi^2=0.834$	0.361
左侧	11	11		
右侧	8	14		
病理分级			$\chi^2=0.049$	0.976
I	1	1		
II	5	7		
III	13	17		
病理分型			$\chi^2=4.171$	0.224
Luminal A型	2	4		
Luminal B型	10	12		
Her-2过表达型	5	2		
三阴型	2	7		
临床分期			$\chi^2=4.211$	0.240
I	9	7		
II	1	5		
III	4	9		
IV	5	4		
肺转移的时间/月	19.6 ± 23.4	35.8 ± 30.0	$t=1.936$	0.060
骨转移			$\chi^2=0.003$	0.954
有	7	9		
无	12	16		

根据2011年St. Gallen共识定义病理分型, Luminal A型为ER和/或PR阳性, Her-2阴性, Ki-67低表达($< 14\%$); Luminal B型为ER和/或PR阳性, Her-2阴性, Ki-67 $\geq 14\%$, Her-2阳性(无论Ki-67表达程度); Her-2过表达型为ER和PR缺失, Her-2过表达或增殖; 三阴型为ER和PR阴性, Her-2阴性。

According to the 2011 St. Gallen consensus definition of pathology, Luminal A is positive ER and/or PR, negative Her-2, low expression of Ki-67 ($< 14\%$); Luminal B is positive ER and/or PR, negative Her-2, Ki-67 $\geq 14\%$, and positive Her-2 (regardless of the degree of expression of Ki-67); Her-2 overexpression is negative ER and PR, Her-2 overexpression or proliferation; Triple-negative is negative ER and PR, and negative Her-2.

表2 两组的近期疗效

Table 2 Short-term effect of the two groups

组别	CR/[例(%)]	PR/[例(%)]	SD/[例(%)]	PD/[例(%)]	ORR/[例(%)]
A组	3 (15.7)	5 (26.3)	8 (42)	3 (15.7)	8 (42.0)
B组	9 (36.0)	10 (40.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	19 (76.0)

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups

不良反应	A组(n=19)/[例(%)]			B组(n=25)/[例(%)]			P
	I	II	III~IV	I	II	III~IV	
贫血	7 (36.8)	3 (15.8)	3 (15.8)	6 (24.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0.027
白细胞减少	4 (21.1)	9 (47.4)	4 (21.1)	10 (40.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	0.003
血小板下降	5 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0.015
恶心呕吐	3 (15.8)	9 (47.4)	5 (26.3)	15 (60.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0.011
便秘	2 (10.5)	4 (21.1)	6 (31.6)	3 (12.0)	5 (20.0)	7 (28.0)	0.775
腹泻	4 (21.1)	2 (10.5)	1 (5.3)	6 (24.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0.771
脱发	6 (31.6)	10 (52.6)	3 (15.8)	9 (36.0)	11 (44.0)	2 (8.0)	0.161
肝功能损害	5 (26.3)	3 (15.8)	1 (5.3)	7 (28.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0.738
口腔黏膜炎	3 (15.8)	4 (21.1)	3 (15.8)	5 (20.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0.049
神经毒性	2 (10.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	—

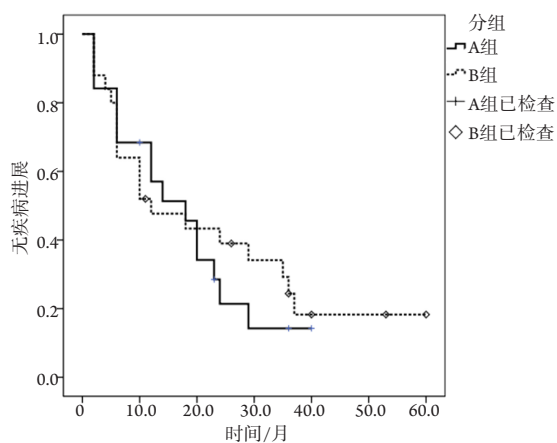


图1 两组PFS分析

Figure 1 Analysis of PFS between the two groups

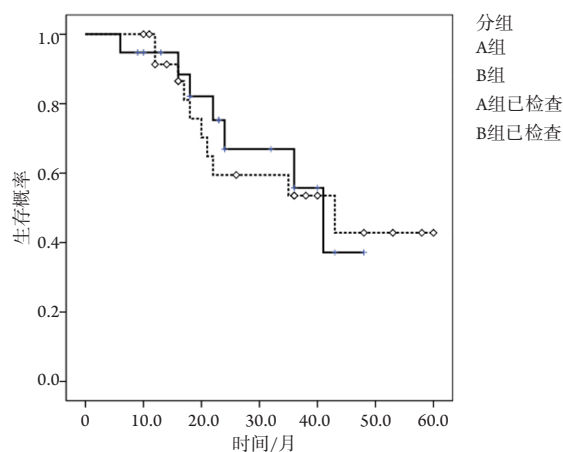


图2 两组生存分析

Figure 2 Analysis of overall survival between the two groups

表4 乳腺癌肺转移预后的单因素分析

Table 4 Univariable model analysis of tumor-specific survival

变量	PF			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
月经状态	0.814	0.413~1.603	0.551	0.707	0.272~1.835	0.476
病理分级	1.396	0.775~2.516	0.267	1.089	0.505~2.350	0.828
病理分型	1.606	1.117~2.308	0.011	2.735	1.413~3.990	0.001
临床分期	1.400	1.018~1.925	0.038	1.702	1.070~2.705	0.025
肺转移时间	0.415	0.203~0.848	0.016	0.417	0.154~1.134	0.087
骨转移	0.618	0.299~1.277	0.149	0.735	0.270~1.997	0.546
解救治疗	1.075	0.763~1.516	0.679	0.953	0.586~1.549	0.846
一年赫赛汀	1.000	0.477~2.097	1.000	1.268	0.457~3.519	0.649
内分泌治疗	0.509	0.251~1.029	0.060	0.214	0.077~0.597	0.003
解救治疗临床疗效	1.828	1.208~2.767	0.004	2.010	1.100~3.670	0.023

表5 乳腺癌肺转移的多因素分析

Table 5 Multivariable model analysis of tumor-specific survival

变量	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95.0% Exp(B)	
							下限	上限
分型	1.444	0.605	5.686	1	0.017	4.236	1.293	13.878
临床分期	0.693	0.329	4.432	1	0.035	1.999	1.049	3.811
临床缓解	0.951	0.357	7.108	1	0.008	2.590	1.287	5.212
肺转移时间	0.161	0.751	0.046	1	0.830	1.174	0.270	5.118
内分泌治疗	1.140	1.209	0.889	1	0.346	3.128	0.292	33.475

3 讨论

乳腺癌最容易转移的部位是骨, 肺转移位于第2位, 30.3%的晚期患者存在肺转移, 并且激素受体阴性的乳腺癌患者比激素受体阳性的患者更容易出现肺转移^[4]。有统计^[5]报道三阴性乳腺癌比其他3种类型乳腺癌更加容易出现肺或纵隔转移。乳腺癌肺转移是一个复杂的机制, 它不仅与肿瘤细胞的生物学特性有关, 还与转移部位的微环境有关。目前基础研究有一些初步的成果, 通过建立乳腺癌肺转移模型, 筛选乳腺癌肺转移相关候选基因和蛋白, 发现22个基因变化显著以及46个蛋白质存在3倍以上丰度变化^[6]; 并且发现趋化因子CCR-4有促进乳腺癌肺转移的作用^[7]。但乳腺癌肺转移的机制只是初见端倪, 还不是非常明确。

目前对于乳腺癌肺转移的治疗包括指南也没有针对性的方案, 仅是参考乳腺癌内脏转移的治疗方案来治疗肺转移。临床上很多研究探讨转移性乳腺癌解救治疗方案的优劣, 含有培美曲塞的方案就是其中之一。Robert等^[8]进行的II期研究显示以培美曲塞为基础的一线化疗方案治疗晚期乳腺癌, CR为19.1%, PR可达32.8%。另外, 有一项系统分析^[9]显示培美曲塞作为一线化疗方案治疗乳腺癌临床缓解率为32.6%, 作为二线方案临床缓解率仅为13.9%。培美曲塞的不良反应较轻, 可以与其他药物联合治疗来提高肿瘤治疗的缓解率。

铂类是常见的培美曲塞联合化疗的药物, 这在肺癌的治疗中就有所体现, 而铂类药物对乳腺癌治疗的重要性也日趋体现出来, 尤其是对三阴性乳腺癌。洪若熙等^[10]比较含铂与不含铂方案治

疗三阴性乳腺癌首发肺转移的疗效, 分析结果显示: 仅一线含铂方案化疗与患者的预后有关, 为三阴性乳腺癌首发肺转移的独立预后因素。与不含铂化疗方案相比, 含铂方案可延长三阴性乳腺癌首发肺转移患者的PFS和OS。由此可见, 对于乳腺癌肺转移的治疗, 培美曲塞联合铂类是一种比较理想的搭配。Amadori等^[11]观察培美曲塞联合卡铂治疗经紫杉类和蒽环类失败的晚期乳腺癌总体有效率为26.6%。李丹等^[12]报导培美曲塞联合铂类方案治疗复发转移性乳腺癌总有效率36.7%, 中位PFS为4.5(95%CI 3~11)个月, 中位OS 8.2(95%CI 7.5~12)个月。主要不良反应为疲乏, 其次为白细胞减少、胃肠道反应、末梢神经炎, 但均较轻微。本研究中培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌肺转移总体有效率为76%, 中位PFS为18个月, 中位LM-OS为41个月, 远高于上述的两个研究。其中的原因可能有以下几个方面: 1) 回顾性研究对患者的选择。晚期患者往往不只出现一处转移, 统计显示: 对于存在两处转移的晚期患者, 肺转移合并骨转移较其他组合转移灶(骨转移+脑转移, 肺转移+肝转移, 骨转移+肝转移)预后要好^[4]。本研究选择仅仅有肺转移或者肺转移合并骨转移的患者, 肝转移、脑转移的晚期患者治疗效果差, 临床缓解率低, 预后很差, 并没有纳入分析中。2) 可能与唑来膦酸的协同抗肿瘤作用有关。本研究患者均在化疗的同期接受唑来膦酸的治疗。体外试验^[13]结果证实: 培美曲塞与唑来膦酸联合应用对肺腺癌细胞有协同抗肿瘤作用, 国内的研究者^[14]也在乳腺癌中观察到培美曲塞联合唑来膦酸的协同抗肿瘤作用。3) 综合治疗提高患者解救治疗的疗效和远期生存率, 非三阴性乳腺癌患者除接受化疗还根据病情接受内分泌治疗以及靶向治疗。本研究中三阴乳腺癌患者占比小, 且1年PFS仅为22.2%, 肺转移后2年OS为29.2%, 明显低于其他3种类型, 这与其他文献^[1,10]报道的类似。由于患者个人因素、治疗指南更新以及社会医疗保险等诸多原因, 部分非三阴性乳腺癌患者出现内分泌治疗中断、更换药物、手术干预、放弃等情况, 以及靶向治疗中断或者放弃, 情况复杂使得难以分析, 但是这些治疗所带来的获益不容忽视, 也是本研究临床有效率较高, 中位PFS和中位LM-OS较其他研究高的重要因素之一。本研究中培美曲塞联合铂类的近期疗效好, 但远期疗效不优于吉西他滨联合方案, 与预后因素分析的结果相符, 即解救治疗的方案不是影响本研究中患

者生存的独立预后因素。此外, 统计的培美曲塞联合铂类的毒副反应也是比较轻, III~IV级不良反应的发生率均较低, 这与其他报道相近, 也是该方案的一大优势, 患者对化疗的依从性也得以提高。

综上所述, 乳腺癌肺转移的预后较差, 其中三阴性乳腺癌、初始就发现肺转移的IV期患者以及解救治疗后出现进展者预后差。采用培美曲塞联合铂类化疗方案解救治疗仅有肺转移或者肺转移合并骨转移的晚期乳腺癌患者虽然生存获益与吉西他滨联合方案相当, 但近期疗效较好, 不良反应小, 值得临床推广应用。

参考文献

- 邱梅清, 佟仲生, 郝春芳, 等. 乳腺癌肺转移117例临床病理特征及预后相关因素分析[J]. 肿瘤, 2012, 32(11): 907-912.
QIU Meiqing, TONG Zhongsheng, HAO Chunfang, et al. Clinical features and prognostic analysis of 117 breast cancer patients with hrst metastasis to the lung[J]. Tumor, 2012, 32(11): 907-912.
- 胡兴胜, 焦顺昌, 张树才, 等. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(10): 569-575.
HU Xingsheng, JIAO Shunchang, ZHANG Shucui, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed or gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2012, 15(10): 569-575.
- 周立艳, 史业辉, 汪旭, 等. 培美曲塞为主化疗方案治疗蒽环及紫杉烷类耐药乳腺癌的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4): 321-324.
ZHOU Liyan, SHI Yehui, WANG Xu, et al. Efficacy and safety of pemetrexed-based chemotherapy for patients with anthracycline- and taxane-resistant breast cancer[J]. Journal of Practical Oncology, 2014, 29(4): 321-324.
- Wang H, Zhang C, Zhang J, et al. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26368-26379.
- Wu SG, Sun JY, Yang LC, et al. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes[J]. Oncotarget, 2016, 7(30): 47975-47984.
- 邵志敏. 乳腺癌肺转移: 机制研究和临床转化[J]. 中华乳腺癌杂志(电子版), 2011, 5(4): 392-395.
SHAO Zhimin. Pulmonary metastasis of breast cancer: mechanism research and clinical transformation[J]. Chinese Journal of Breast

- Disease. Electronic Version, 2011, 5(4): 392-395.
7. Li JY, Ou ZL, Shao ZM, et al. The chemokine receptor CCR4 promotes tumor growth and lung metastasis in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(3): 837-848.
 8. Robert NJ, Conkling PR, O'Rourke MA, et al. Results of a phase II study of pemetrexed as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(1): 101-108.
 9. Wan F, Chen X, Dong LF, et al. A systemic analysis on pemetrexed in treating patients with breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11): 4567-4570.
 10. 洪若熙, 马飞, 施秀青, 等. 含铂与不含铂方案治疗三阴性乳腺癌首发肺转移的疗效比较 [J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(10): 788-792.
HONG Ruoxi, MA Fei, SHI Xiuqing, et al. Comparison of the effectiveness of platinum-based chemotherapy versus non-platinum-based chemotherapy for triple-negative breast cancer with metastases confined to the lungs[J]. Chinese Journal of Oncology, 2014, 36(10): 788-792.
 11. Amadori D, Carrasco E, Roesel S, et al. A randomized phase II non-comparative study of pemetrexed-carboplatin and gemcitabine-vinorelbine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced breast cancer patients[J]. Int J Oncol, 2013, 42(5): 1778-1785.
 12. 李丹, 朱悦茗, 谢芳, 等. 培美曲塞联合铂类治疗难治性晚期乳腺癌疗效与安全性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(2): 200-202.
LI Dan, ZHU Yueming, XIE Fang, et al. Clinical effect and safety of Pemetrexed combined with Platinum in advanced metastatic breast cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(2): 200-202.
 13. 周洋, 邹华伟. 唑来膦酸联合培美曲塞对肺癌细胞的体外抗肿瘤作用[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 35-37.
ZHOU Yang, ZOU Huawei. The antitumor action of Zoledronic acid combined with Pemetrexed in vitro lung adenocarcinoma[J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(1): 35-37.
 14. 邱镜丹, 李荣, 王建东. 唑来膦酸在乳腺癌中抗肿瘤作用的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(6): 634-636.
QIU Jingdan, LI Rong, WANG Jiandong. Advances in antitumor effects of zoledronic acid in breast cancer[J]. Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School, 2015, 36(6): 634-636.

本文引用: 徐玉瑞, 巢琳, 何旻, 孙永宏, 李琛. 培美曲塞联合铂类治疗乳腺癌肺转移患者的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2144-2151. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.021

Cite this article as: XU Yurui, CHAO Lin, HE Min, SUN Yonghong, LI Chen. Effect of pemetrexed combined with platinum in the treatment of breast cancer patients with lung metastasis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(10): 2144-2151. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.021