

榄香烯在老年复发、转移性乳腺癌铂类联合化疗中的应用

张斌¹ 巩鹏² 付虹¹ 邹丽娟³ 徐英辉⁴ 董岩¹ 傅莉萍¹ 高亚杰¹

【摘要】 目的 对比含铂方案足量化疗与减量化疗联合榄香烯在老年复发、转移性乳腺癌患者中的疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析2009年12月至2015年6月在大连医科大学附属第一、第二医院诊治具有完整随访资料的72例老年复发、转移性乳腺浸润性导管癌患者的临床资料。按治疗方法分为常规组(37例):顺铂75 mg/m²,分2~3 d静脉滴注,联合吉西他滨1 000 mg/m²或长春瑞滨25 mg/m²,第1、8天静脉滴注,每3周重复;联合组(35例):顺铂60~75 mg/m²,分2~3 d静脉滴注,联合吉西他滨800 mg/m²或长春瑞滨20 mg/m²,第1、8天静脉滴注,每3周重复,同时注射榄香烯400 mg/d,2周为1个疗程。分析2组患者的近期及远期疗效、不良反应及生活质量差异。组间例数比较用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,生存分析采用Kaplan-Meier和Log-rank法。**结果** 常规组患者完全缓解(CR)率为10.81%(4/37)、部分缓解(PR)率为37.84%(14/37)、病情稳定(SD)率为24.32%(9/37)、病情进展(PD)率为27.03%(10/37),联合组CR率为11.43%(4/35)、PR率为34.28%(12/35)、SD率为22.86%(8/35)、PD率为31.43%(11/35),2组差异无统计学意义($Z=-0.289, P=0.773$)。联合组白细胞减少的发生率低于常规组[45.71%(16/35)比70.27%(26/37), $Z=-2.025, P=0.043$]。消化道不良反应主要是恶心、呕吐,常规组和联合组发生率分别为97.30%(36/37)和80.00%(28/35),差异有统计学意义($Z=-2.080, P=0.038$)。其他不良反应的发生率,常规组与联合组比较,差异均无统计学意义(血小板减少:35.14%比20.00%, $Z=-1.425, P=0.154$;贫血:35.14%比37.14%, $Z=-0.066, P=0.947$;肝功能损害:29.73%比25.71%, $Z=-0.265, P=0.791$)。2组患者生活质量差异无统计学意义($Z=-1.760, P=0.078$)。常规组、联合组中位无进展生存时间分别为8.9、6.5个月,差异无统计学意义($\chi^2=0.226, P=0.634$)。**结论** 老年复发、转移性乳腺癌患者减量化疗联合榄香烯治疗,与常规足量化疗疗效相近,安全性更佳。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法; 老年人; 生活质量

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Elemene combined with platinum-containing chemotherapy in elderly patients with recurrent and metastatic breast cancer Zhang Bin¹, Gong Peng², Fu Hong¹, Zou Lijuan³, Xu Yinghui⁴, Dong Yan¹, Fu Liping¹, Gao Yajie¹.¹Department of Oncology, ²Department of Hepatobiliary Surgery, ⁴Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, China; ³Department of Radiation Oncology, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China
Corresponding author: Gao Yajie, Email:gaoyajie100@126.com

【Abstract】 Objective To compare the therapeutic effect and adverse effect between the platinum-containing adequate dose chemotherapy and reduced dose chemotherapy combined with elemene in elderly patients with recurrent and metastatic breast cancer. **Methods** The 72 elderly patients with recurrent and metastatic breast invasive ductal carcinoma in the First and Second Affiliated Hospitals of Dalian Medical

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.02.003

基金项目:辽宁省高等学校优秀人才支持计划(LR201518)

作者单位:116021 大连医科大学附属第一医院肿瘤科¹、肝胆外科²、神经外科⁴;116027 大连医科大学附属第二医院放射治疗科³

通信作者:高亚杰,Email:gaoyajie100@126.com

University from December 2009 to June 2015 were involved in a retrospective study. All the cases had complete follow-up data. They were divided into conventional chemotherapy group ($n=37$) and combined chemotherapy group ($n=35$). Patients in conventional chemotherapy group were treated with cisplatin 75 mg/m^2 applied in 2–3 days and gemcitabine 1000 mg/m^2 or vinorelbine 25 mg/m^2 applied on days 1 and 8, one cycle every 3 weeks. Patients in combined chemotherapy group were treated with cisplatin $60\text{--}75 \text{ mg/m}^2$ applied in 2–3 days and gemcitabine 800 mg/m^2 or vinorelbine 20 mg/m^2 on days 1 and 8, one cycle every 3 weeks. Patients in combined chemotherapy group were also injected with elemene 400 mg/d , 2 weeks as a course of treatment. The short-term and long-term efficacy, adverse reaction and quality of life in two groups were analyzed. χ^2 test was used for group comparison and rank sum test was used for rank data comparison. Survival analysis was conducted using Kaplan-Meier and Log-rank methods. **Results** The proportions of patients with complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) were 10.81% (4/37), 37.84% (14/37), 24.32% (9/37) and 27.03% (10/37) in conventional chemotherapy group, 11.43% (4/35), 34.28% (12/35), 22.86% (8/35) and 31.43% (11/35) in combined chemotherapy group, respectively, indicating no significant difference ($Z = -0.289$, $P = 0.773$). The incidence of leukopenia in combined chemotherapy group was significantly lower than that in conventional chemotherapy group [45.71% (16/35) vs 70.27% (26/37), $Z = -2.025$, $P = 0.043$]. Adverse reactions in digestive system were mainly nausea and vomiting, observed in 36 cases (97.30%) of conventional chemotherapy group and 28 cases (80.00%) of combined chemotherapy group, indicating a significant difference ($Z = -2.080$, $P = 0.038$). There were no significant differences in the incidence of other adverse reaction between conventional chemotherapy group and combined chemotherapy group (thrombocytopenia: 35.14% vs 20.00%, $Z = -1.425$, $P = 0.154$; anemia: 35.14% vs 37.14%, $Z = -0.066$, $P = 0.947$; liver function impairment: 29.73% vs 25.71%, $Z = -0.265$, $P = 0.791$). There was no significant difference in quality of life between two groups ($Z = -1.760$, $P = 0.078$). The median survival of conventional chemotherapy group and combined chemotherapy group was 8.9 and 6.5 months respectively, indicating no significant difference ($\chi^2 = 0.226$, $P = 0.634$). **Conclusion** For elderly patients with recurrent and metastatic breast cancer, platinum-containing reduced dose chemotherapy combined with elemene has beneficial therapeutic effect similar to adequate dose chemotherapy, with higher safety.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy; Aged; Quality of life

乳腺癌是一种严重影响妇女身心健康甚至危及生命的常见恶性肿瘤^[1]。中国每年女性乳腺癌发病 16.9 万,居女性恶性肿瘤第 2 位;死亡约 4.5 万,居女性恶性肿瘤死亡原因的第 6 位^[2]。老年乳腺癌的治疗近年来备受关注,老年患者的脏器储备功能降低,药物清除能力降低,对化疗损伤的耐受性差。因此,如何能在保证疗效的同时最大限度地减轻患者的不良反应是临床亟待解决的问题^[3]。榄香烯是从姜科植物温莪术中提取的萜烯类化合物,是一种非细胞毒性的抗肿瘤乳剂,其作用机制主要有对肿瘤细胞的直接抑杀,诱导肿瘤细胞凋亡和分化,逆转肿瘤细胞多重耐药和抗肿瘤转移,与放化疗联合具有增敏减毒、提高机体免疫力等作用^[4-5]。笔者回顾性分析了在大连医科大学附属第一、第二医院接受含铂方案足量化疗与减量化疗联合榄香烯治疗的老年复发、转移性乳腺癌患者 72 例,比较其疗效、不良反

应及患者生活质量的差异,供临床医师参考。

资料与方法

一、一般资料

选取 2009 年 12 月至 2015 年 6 月在大连医科大学附属第一、第二医院诊治的具有完整随访资料的老年复发、转移性乳腺癌病例共 72 例,治疗方案均经医学伦理委员会批准。患者均为女性,年龄 60.0~76.0 岁,中位年龄 69.2 岁。纳入标准:(1)所有患者均经病理及影像学证实为复发、转移性乳腺癌,病理类型为浸润性导管癌;(2)既往化疗使用过蒽环类及紫杉类,复发、转移时间 < 6 个月,距离末次化疗停止时间超过 1 个月;(3)既往及本次治疗均未行曲妥珠单抗靶向治疗;(4)患者无骨髓机能减退。排除标准:(1)无肝转移时,血清胆红素 > 1.5 倍正常值,或谷草转氨酶或谷丙转氨酶 > 3 倍

正常值,或碱性磷酸酶 >3 倍正常值;如有肝转移时,血清胆红素 >1.5 倍正常值,或谷草转氨酶或谷丙转氨酶 >5 倍正常值,或碱性磷酸酶 >5 倍正常值;(2)肌酐清除率 <45 ml/L或血清肌酐 ≥ 176 $\mu\text{mol/L}$;(3)合并其他恶性肿瘤的患者;(4)治疗时合并活动性感染病变的患者。按治疗方法分为常量化疗组(常规组37例),减量化疗联合榄香烯治疗组(联合组35例)。治疗前均行乳腺彩色超声、肺部CT、上腹部CT或彩色超声、头部MRI、骨单光子计算机断层扫描、肿瘤标志物等辅助检查明确分期,并行血常规、血生化及心电图检查明确无化疗禁忌证。所有患者均知情并同意治疗方案,均采用经外周插管的中心静脉导管置管化疗。

二、治疗方法

临床分期采用国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的分期标准^[6]。Karnofsky评分 ≥ 70 ,预计生存 >12 周。

常规组(常量化疗):顺铂(cis-dichlorodiamine platinum, DDP)75 mg/m^2 ,分2~3 d静脉滴注。联合吉西他滨或长春瑞滨,组成GP、NP方案。GP方案:吉西他滨(gemcitabine)1 000 mg/m^2 ,第1、8天静脉滴注;NP方案:长春瑞滨(navelbine)25 mg/m^2 ,第1、8天静脉滴注;每3周重复,化疗2~6个周期。

联合组(减量化疗联合榄香烯):原则上化疗药物减量不超过20%。DDP:60~75 mg/m^2 ,分2~3 d静脉滴注,联合吉西他滨或长春瑞滨,组成GP、NP方案。GP方案:吉西他滨800 mg/m^2 ,第1、8 d静脉滴注;NP方案:长春瑞滨20 mg/m^2 ,第1、8 d静脉滴注;每3周重复。榄香烯注射液(购自大连华立金港公司)400 mg/d ,每2周为1个疗程。化疗2~6个周期。

2组患者化疗前给予苯海拉明、地塞米松预处理,用药期间常规行保肝、止吐、抑制胃酸、按疗程口服升白细胞药物等支持治疗。化疗周期结束后,根据患者病情进行局部放射治疗和(或)内分泌治疗。

三、疗效及不良反应评价标准

近期疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进展(progressive disease, PD)^[6]。所有患者均具有临床可测量病灶,评价完全缓解时,除肿瘤完全消失、无新病灶出现外,肿瘤标志物要求恢复正常水平^[6]。

评价患者生活质量,增加 >10 分为生活质量改善,减少 >10 分为下降,变化 ≤ 10 分为稳定^[7]。所有患者每化疗2个周期进行1次疗效评价,如疾病得到控制继续原方案化疗,如疾病进展则更换治疗方案,总评价在完成最后化疗后1个月评价。

评价所有患者的不良反应,分为0~IV级^[6]。无进展生存时间(progression-free survival, PFS)定义为从治疗开始至疾病进展或末次随访的时间。

四、统计学分析

采用SPSS 16.0软件,用率和百分比来描述,组间例数比较用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,生存分析采用Kaplan-Meier和Log-rank法。 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料比较

两组患者在年龄、ER、PR、HER-2状态、三阴性乳腺癌比例、既往治疗、疗效、不良反应、转移部位等方面差异均无统计学意义($P > 0.050$),具有可比性,具体统计数据见表1。

二、近期疗效比较

常规组37例患者中CR率为10.81%(4/37)、PR率为37.84%(14/37)、SD率为24.32%(9/37)、PD率为27.03%(10/37),总有效率为48.65%(18/37),疾病控制率为72.97%(27/37)。其中,化疗2个周期4例,4个周期16例,6个周期17例。CR的病例中淋巴结转移2例,肝转移1例,肺转移1例。

联合组35例患者中,CR率为11.43%(4/35)、PR率为34.28%(12/35)、SD率为22.86%(8/35)、PD率为31.43%(11/35),总有效率为45.71%(16/35),疾病控制率为68.57%(24/35)。其中,淋巴结转移3例,肝转移1例。化疗2个周期6例,4个周期17例,6个周期12例。

2组近期疗效比较,差异无统计学意义($Z = -0.289, P = 0.773$,表2),2组化疗周期数差异无统计学意义($Z = -1.103, P = 0.270$)。

二、不良反应比较

常规组与联合组老年乳腺癌患者的化疗后不良反应比较见表3。血液学方面不良反应主要表现为白细胞减少,常规组和联合组分别为26例(70.27%)和16例(45.71%),差异有统计学意义

表 1 2 组老年乳腺癌患者的一般情况比较

指标	常规组 (n=37)	联合组 (n=35)	χ^2 值	P 值
年龄				
60~70 岁	18	13	0.971	0.324
>70 岁	19	22		
内脏转移				
是	30	29	0.038	0.845
否	7	6		
ER 表达				
阳性	26	29	1.580	0.209
阴性	11	6		
PR 表达				
阳性	23	26	1.216	0.270
阴性	14	9		
HER-2 表达				
阳性	9	7	0.195	0.659
阴性	28	28		
三阴性乳腺癌				
是	9	4	2.022	0.155
否	28	31		
既往治疗				
≤二线	23	19	0.459	0.498
>二线	14	16		
既往治疗疗效				
CR+PR	18	16	0.062	0.803
SD+PD	19	19		
不良反应(Ⅲ~Ⅳ)				
有	12	9	0.393	0.531
无	25	26		
末次治疗时间				
>3 个月	23	25	0.695	0.404
≤3 个月	14	10		
转移部位				
≤2	19	19	0.062	0.803
>2	18	16		
治疗方案				
GP	28	25	0.167	0.683
NP	9	10		
后续治疗				
内分泌治疗	21	19	0.183	0.913
其他方案化疗	10	11		
中医药或随诊	6	5		

注:GP 是指吉西他滨+顺铂,NP 是指长春瑞滨+顺铂;CR 是指完全缓解,PR 是指部分缓解,SD 是指病情稳定,PD 是指病情进展

($Z=-2.025, P=0.043$)。常规组和联合组Ⅲ级白细胞减少分别为 5 例(13.51%)和 2 例(5.71%),对Ⅲ级白细胞减少的患者,立即给予粒细胞集落刺

表 2 2 组老年乳腺癌患者的近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD
常规组	37	4(10.81)	14(37.84)	9(24.32)	10(27.03)
联合组	35	4(11.43)	12(34.28)	8(22.86)	11(31.43)
Z 值				-0.289	
P 值				0.773	

注:CR 是指完全缓解;PR 是指部分缓解;SD 是指病情稳定;PD 是指病情进展

激因子治疗,并对发生过Ⅱ~Ⅲ级白细胞减少的患者严密监测。常规组和联合组血小板减少分别为 13 例(35.14%)和 7 例(20.00%),差异有统计学意义($Z=-1.425, P=0.154$),贫血分别为 13 例(35.14%)和 13 例(37.14%),差异无统计学意义($Z=-0.066, P=0.947$)。消化道方面主要是恶心、呕吐,常规组和联合组分别为 36 例(97.30%)和 28 例(80.00%),差异有统计学意义($Z=-2.080, P=0.038$)。常规组和联合组肝功能损害发生率分别为 11 例(29.73%)和 9 例(25.71%),差异无统计学意义($Z=-0.265, P=0.791$)。2 组均无患者因不良反应而减量和中止治疗。

三、生活质量比较

联合组与常规组的生活质量改善率分别为 31.43%(11/35)、21.62%(8/37)。联合组生活质量改善、平稳、下降例数分别为 11 例、14 例、10 例,常规组生活质量改善、平稳、下降例数分别为 8 例、10 例、19 例,两组比较,差异无统计学意义($Z=-1.760, P=0.078$)。

四、远期疗效比较

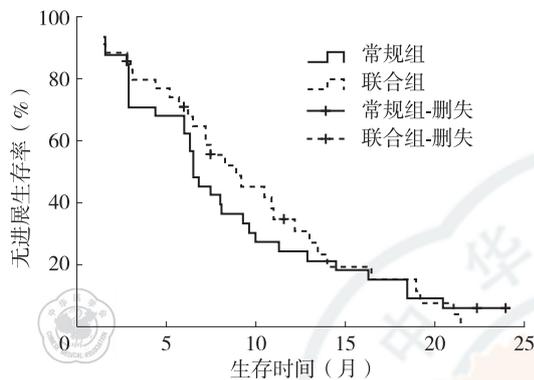
对所有病例进行随访,常规组、联合组患者的中位无进展生存时间分别为 8.9、6.5 个月,经 Log-rank 检验发现 2 组生存曲线差异无统计学意义($\chi^2=0.226, P=0.634$,图 1)。

讨 论

老年人口的年龄起点有不同的标准,进行人口统计时,常以 65 岁为老龄起点,但是,在研究老龄问题时,则以 60 岁作为老龄起点,对于肿瘤等慢性疾病,一般将 60 岁作为老龄起点^[3]。60~70 岁的老年人多数能承受化疗、放射治疗或手术等综合治疗,但 70 岁以上的老年人,多数已不耐受上述综合治疗,对这部分患者,单纯化疗及内分泌治疗常为首选。在中国,老年乳腺癌患者的比例逐渐增大,

表3 2组老年乳腺癌患者的不良反应比较(例)

组别	例数	白细胞减少			血小板减少			贫血			恶心、呕吐			肝功能损害		
		I	II	III												
常规组	37	14	7	5	7	4	2	8	3	2	15	16	5	6	4	1
联合组	35	9	5	2	4	2	1	9	3	1	15	10	3	4	3	2
Z 值		-2.025			-1.425			-0.066			-2.080			-0.265		
P 值		0.043			0.154			0.947			0.038			0.791		



注: $\chi^2=0.226$, $P=0.634$

图1 2组老年乳腺癌患者的生存曲线比较

65岁以上老年乳腺癌患者比例约50%,70岁以上乳腺癌患者的比例为47%^[8]。

由于老年患者器官功能的衰退,对联合化疗的耐受性较差,但是为尽快控制疾病,联合化疗不可避免,随之而来的是难以耐受的各种化疗不良反应,故治疗上多采用减量治疗,但疗效也相对下降。近年来,随着中医“扶正培本”的治疗法则与现代临床免疫学相结合,以榄香烯为典型代表的中成药辅助化疗成为目前的研究热点。有文献报道榄香烯不但本身具有较强的抗肿瘤活性^[9],而且可以减轻恶性肿瘤化疗引起的不良反应^[10-11]。一项关于晚期非小细胞肺癌患者的Meta分析结果显示,榄香烯联合含铂化疗方案与单纯使用含铂类化疗方案比较,反应率差异有统计学意义($P<0.01$),而且并不增加药物引起的不良反应^[12]。那么榄香烯能否在不影响乳腺癌化疗疗效的同时,减轻化疗不良反应?笔者团队在临床工作中进行了一些尝试,并对减量化疗联合榄香烯治疗老年进展期乳腺癌的有效性和安全性进行评价。无论NCCN指南还是中国的乳腺癌诊疗规范都指出:联合化疗适用于病变广泛且有症状,需要迅速缩小肿瘤的患者;如首次化疗选择蒽环类药物为主的方案,或蒽环类联合紫杉类药物,而蒽环类和紫杉类均失败时,可选择长春瑞滨、卡培他滨、

吉西他滨、铂类等单药或联合化疗^[13-14]。治疗方法可有多种选择,在卡培他滨还未纳入全程管理范畴之前,以铂类为基础的联合治疗占有非常重要的地位。Hu等^[15]将240例复发、转移的三阴性乳腺癌患者,随机分成吉西他滨联合顺铂组和吉西他滨联合紫杉醇组,完成8个周期的治疗,顺铂组的PFS达到7.7个月,较紫杉醇组延长了1.3个月,为转移性三阴性乳腺癌患者制定含有顺铂药物的化疗方案提供了依据。铂类联合化疗仍是临床常见的首选方案。

本研究将接受常规化疗与减量化疗联合榄香烯治疗的老年乳腺癌患者进行疗效及不良反应的比较,2组的疾病控制率分别为73.97%(27/37)和68.67%(24/35),中位无进展生存时间分别为8.9、6.5个月,2组近期疗效及远期疗效差异均无统计学意义。不良反应主要为骨髓抑制及胃肠道反应,全组无患者出现IV度不良反应。在其他研究中,患者在下一周期化疗前才进行血常规检查,因未及时处置,在发现不良反应时程度均已较重^[16]。本研究与其他研究的差异可能在于患者化疗期间每周复查血常规1~2次,并常规服用2种升白细胞药物,如出现III级白细胞减少立即给予粒细胞集落刺激因子治疗,且对出现II~III级的患者监测更加密切,但2组对比发现,联合组较常规组白细胞减少改善;血小板减少与贫血多在I~II级。榄香烯可改善消化道反应如恶心、呕吐等,但2组均未出现IV级消化道反应,考虑与本研究同时应用长效(盐酸帕洛诺司琼)及短效(盐酸托烷司琼)5-羟色胺3Ⅲ亚型受体拮抗剂有关。2组患者生活质量差异无统计学意义,这可能和减少化疗药物后不良反应随之下降有关,榄香烯无论是否起到了减轻不良反应的作用,均达到了预定的疗效。

本研究均为老年乳腺癌患者,在治疗耐受性及身体免疫机能上均低于年轻患者,对治疗的敏感性减低,可能是该研究结果与其他相关研究有差异的

原因^[17-18]。由于病例数较少,且随访时间有限,笔者无法对其进行具体分层,因后续治疗差异较大,无法对 OS 进行评估,尚需继续扩大病例数并设置分层对照分析进一步观察其疗效与不良反应。同时,如果只进行单纯减量化疗,其与联合榄香烯治疗是否存在疗效上的差异? 差异有多大? 是否不劣于联合治疗? 一般情况下,笔者并不支持单纯减量化疗,除非出现严重的不良反应,但是,肿瘤治疗也应该注重个体化,这可能需要进行前瞻性研究来探讨。

综上所述,由于老年乳腺癌患者有可能因不能耐受化疗不良反应而被迫停药或减量化疗,或者不再考虑继续治疗从而失去治疗的机会,我们不能轻易放弃每一位有治疗价值的患者,与榄香烯的联合应用可能会起到积极的作用。本研究虽然观察到联合榄香烯的减量化疗疗效不劣于足量化疗,但是,作为一项回顾性研究,且病例数较少,如何使老年患者得到最佳的治疗,仍需要大量的前瞻性临床研究提供循证医学依据。笔者拟继续进行前瞻性的研究,得出更加客观的证据,避免单中心的回顾性研究结论对临床工作产生误导,但是,不可否认,在老年乳腺癌患者体质可能不耐受足量化疗的情况下,联合榄香烯是可行的治疗选择。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. *GLOBOCAN 2008* [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
- [3] Balducci L. Lung cancer in the elderly: so many patients, so little time! [J]. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53(6):322-324.
- [4] Zhang F, Xu L, Qu X, et al. Synergistic antitumor effect of beta-elemene and etoposide is mediated via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6):1189-1193.
- [5] Li G, Xie B, Li X, et al. Down-regulation of survivin and hypoxia-inducible factor-1 alpha by beta-elemene enhances the radiosensitivity of lung adenocarcinoma xenograft [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(1):56-64.
- [6] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:132-140, 342-365.
- [7] 刘婷捷, 陈坤. 生活质量量表在生活质量评价中的应用[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(26):113-117.
- [8] 储大同. 老年肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:101-107.
- [9] 田欣, 张振勇, 吴荣. 榄香烯治疗不能耐受放疗的恶性肿瘤的临床观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(9):978-979, 995.
- [10] 黄重发, 廖辉, 任凌燕. 榄香烯联合化疗治疗恶性肿瘤的疗效与不良反应观察[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 28(4):417-419.
- [11] 成美英, 倪燕燕. 榄香烯对肺癌化疗的增效减少不良反应研究[J]. *中外医疗*, 2015, 34(27):113-114.
- [12] 申红丽, 赵盼盼, 张涛. 榄香烯与含铂类化疗方案联合治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(8):1783-1788.
- [13] 中华人民共和国卫生部医政司. 乳腺癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(10):902-907.
- [14] NCCN 中国版专家组. NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版) [EB/OL]. [2016-08-10]. http://www.nccn-asia.org/images/C_New/2011NCCN% E4% BA% 9A% E6% B4% B2% E5% AD% A6% E6% 9C% AF% E4% BC% 9A% E8% AE% AE% E6% 8A% A5% E9% 81% 93-CT. pdf.
- [15] Hu XC, Zhang J, Xu BH. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):436-446.
- [16] 彭旭阳, 吴旭辉, 吴功志, 等. 吉西他滨联合榄香烯在非小细胞肺癌术后辅助化疗疗效及安全性分析[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11):1562-1565.
- [17] 周毅, 周勤. 诺维本加铂类二线化疗治疗老年复发转移性乳腺癌的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1):204-205.
- [18] Liu K, Wang GB, Cheng B, et al. Clinical comparison of GC regimen (gemcitabine and cisplatin) versus FEC regimen (fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide) as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Ai Zheng*, 2007, 26(4):427-430.

(收稿日期:2017-02-17)

(本文编辑:刘军兰)

张斌, 巩鹏, 付虹, 等. 榄香烯在老年复发、转移性乳腺癌铂类联合化疗中的应用[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(2):73-78.