

## 卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌的临床观察\*

罗海涛,邹静荷,古伟光,胡建新,贺志仁,徐敏,吕淑新

(南方医科大学附属南海医院/佛山市南海区人民医院肿瘤科二区,广东佛山 528200)

**[摘要]** **目的** 评价卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌的疗效和安全性。**方法** 选择浸润性乳腺癌激素受体雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人类表皮生长因子受体 2(HER2)均为阴性,病灶为不可切除的局部晚期或已经转移的女性患者 46 例,分为治疗组( $n=23$ )和对照组( $n=23$ ),治疗组行联合方案化疗 6 个疗程有效后口服卡培他滨维持治疗,对照组单纯行联合方案化疗 6 个疗程,比较两组疗效和不良反应。**结果** 治疗组的部分缓解(PR)、病情进展(PD)、临床有效率(RR)及疾病控制率(DCR)率明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组比较,除了治疗组出现手足综合征之外,其他不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌效果好,可提高晚期乳腺癌的有效率、DCR,近期疗效。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;输注,静脉内;肿瘤复发,局部;卡培他滨;维持治疗

**[中图分类号]** R730.53

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3357-03

**Clinical observation of capecitabine continuous maintenance in treatment recurrence of triple-negative breast cancer with reaction to combined chemoradiotherapy \***

Luo Haitao, Zou Jinghe, Gu Weiguang, Hu Jianxin, He Zhiren, Xu Min, Lv Shuxin

(Department of Oncology, Nanhai Affiliated Hospital of Nanfang Medical University/ the People's Hospital of Nanhai District, Foshan, Guangdong 528200, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of capecitabine continuous maintenance in treatment of recurrence of triple-negative breast cancer, which had responded to combined chemoradiotherapy. **Methods** The triple-negative breast cancer was defined as negative of ER, PR and HER2. A total of 46 patients of triple-negative breast cancer were divided into the treatment group (23 patients) and the control group (23 patients). The treatment group was given capecitabine continuous maintenance after 6 cycles of chemotherapy. The control group was given 6 cycles of combined chemotherapy only. The clinical efficacy and safety was evaluated between the two groups. **Results** The PR, PD, RR, and DCR in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The acute toxic effects (except for hand-foot syndrome) were similar in two group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Capecitabine continuous maintenance after combined chemoradiotherapy in treatment of recurrence of triple-negative breast cancer is more effective, lower toxicity and tolerable.

**[Key words]** breast neoplasms; infusions, intravenous; neoplasm recurrence, local; capecitabine; continuous maintenance

乳腺癌是女性中较为常见的恶性肿瘤,有 20%~30% 的乳腺癌确诊时已经有转移,复发转移是影响预后的主要因素<sup>[1]</sup>。其治疗的目的是为了延长患者生存时间,减轻症状,提高生命质量。其中激素受体雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人类表皮生长因子受体 2(HER2)阴性的三阴性乳腺癌(TNBC)患者约占乳腺癌的 15%,其发病年龄较小,病理分级高,复发转移发生时间早,预后较差<sup>[2-3]</sup>,所以需对体力状况良好但病情进展迅速的患者给予联合方案化疗以控制肿瘤。延长一线化疗时间可改善转移性乳腺癌患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)<sup>[4]</sup>。因此,为了延续巩固一线化疗的疗效,推迟肿瘤进展时间并延长生存时间,选择其中一种药物进行维持治疗,有重要的临床应用意义。本研究开展卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌取得一定的疗效,现将临床研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择浸润性乳腺癌激素受体 ER、PR 及 HER2 均为阴性,病灶为不可切除的局部晚期或已经转移的女性患者 46 例,分成治疗组( $n=23$ )和对照组( $n=23$ )。治疗组

平均年龄 64 岁(32~69 岁),( $T_4N_{0-2}M_0$ ) III B 期 9 例,(任何  $TN_3M_0$ ) III C 期 8 例,(任何 T 任何  $NM_1$ ) IV 期 6 例;对照组平均年龄 65 岁(31~68 岁),III B 期 8 例,III C 期 10 例,IV 期 5 例。两组的年龄、临床分期具有可比性( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)东部肿瘤协作组(EOG)身体状况评分(PS) 0~1 分<sup>[5]</sup>;(3)经过病理和免疫组织化学明确诊断的浸润性乳腺癌,激素受体 ER、PR 及 HER2 阴性,病灶为不可切除的局部晚期或已经转移的患者,III B~IV 期;(4)至少有 1 个可测量的病灶;(5)无主要器官的功能障碍;(6)预计生存期有 3 个月以上;(7)能理解本治疗方案并签署知情同意书者;(8)进行血清及尿妊娠实验检查,排除怀孕可能。排除标准:不可控制的心脏疾病;不完全或完全肠梗阻;孕妇或哺乳期妇女。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 治疗组:所有三阴乳腺癌患者接受多西他赛( $75\text{ mg/m}^2$ )联合顺铂( $80\text{ mg/m}^2$ )方案化疗,3 周为 1 个疗程,在准备第 3 个疗程前复查进行评价疗效,化疗 6 个疗程后 4 周复查进行疗效评价,获得完成缓解(CR)、部分缓解(PR)及稳定(SD)的患者进入卡培他滨单药维持治疗阶段,卡培他滨

表 1 两组患者近期疗效[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
治疗组	23	1(4.3)	14(60.9)	6(26.1)	2(8.7)	65.2	91.3
对照组	23	1(4.3)	7(30.4)	3(13.0)	12(52.2)	34.8	47.8
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者毒性反应比较(n)

毒性反应	治疗组(n=23)					对照组(n=23)					$\chi^2$	P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
骨髓抑制	2	8	5	7	1	1	9	7	6	0	0.000	>0.05
胃肠道反应	2	4	10	8	2	4	6	9	6	1	0.192	>0.05
肝功能损害	4	10	7	2	0	5	11	6	1	0	0.000	>0.05

维持治疗剂量每次 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 2 次/天, 连用 21 d, 停 7 d 为 1 个疗程, 直至病情进展(PD)或者不良反应不可耐受、死亡。对照组: 单纯接受多西他赛(75 mg/m<sup>2</sup>)联合顺铂(80 mg/m<sup>2</sup>)方案化疗, 3 周为 1 个疗程, 化疗 6 个疗程后进行疗效评价, 疗效评价方法与治疗组相同, 获得 CR、PR 及 SD 的患者进行观察。两组患者同时进行双膦酸盐每 3~5 周 1 次的治疗。

**1.2.2 疗效和不良反应** 评价标准参照《WHO 关于实体瘤疗效评价标准》。CR: 所有可见病灶均完全消失, 疗效维持 4 周以上; PR: 各病灶最大双径乘积总和(或)单径总和缩小 50% 以上, 并在至少 4 周后复测确认; SD: 各病灶最大双径乘积总和或单径总和增大小于 25% 或缩小不足 25%, 无新病灶出现, 并在至少 4 周后复测确认; PD: 至少其中 1 个病灶的双径乘积或单径增大 25% 以上, 或出现新病灶, 或不能判断(NE)未能明确判断者。疗效计算: 临床有效率(RR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%, 疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%<sup>[5]</sup>。毒性反应根据美国国立癌症研究所常见不良反应标准(2.0 版)评价, 依照世界卫生组织标准分为 0~IV 级<sup>[6]</sup>。

**1.2.3 随访时间** 疗效确认后 1 个月开始, 每 1 个月定期随访复查一次, 包括 B 超、CT、磁共振成像(MRI)及发射型计算机断层扫描仪(ECT)项目, 随访至 PD 或患者死亡。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件包进行统计学分析, 计数资料用率表示, 组间采用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 近期疗效** 治疗组的 PR、PD、RR 及 DCR 率明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 不良反应** 主要急性毒性反应有骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害及手足综合征等, 治疗组较对照组毒性反应稍大, 骨髓抑制较为明显, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。只有治疗组出现手足综合征的毒性反应, 与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。手足综合征的评价标准根据 HFS 的毒性分级标准进行评估, 分为 3 级<sup>[7]</sup>, 其中 I 度 47.8% (11/23), II 度 30.4% (7/23), III 度 8.7% (2/23), 有 3 例患者没有出现手足综合征。所有毒性反应经处理后均能顺利完成治疗。

## 3 讨 论

乳腺癌是目前妇女比较常见恶性肿瘤, 其中约 11.2%~16.3% 乳腺癌患者属于 ER、PR 和 HER2 均为阴性的三阴性乳腺癌(TNBC)。此类型常伴随乳腺癌易感基因 1(BRCA1)突变, 是一类侵袭性强, 容易出现复发转移, 治疗方法有限, 预后较差的乳腺癌<sup>[8]</sup>。因缺乏内分泌治疗及针对 HER2 的分子靶向治疗的适应证, 其治疗手段相对于其他乳腺癌受到限制,

一般选择联合方案化疗。为了改善患者生命质量、延长生存时间及减少不良反应, 选择和优化化疗方案是治疗的关键, 这时需要为患者选择最佳治疗措施, 采用有效、低毒的化疗药物维持治疗是近年来的研究热点。

晚期乳腺癌目前是难以治愈的, 化疗停止后疾病比较容易发生进展, 所以维持治疗方案显得尤其重要, 可以明显延长乳腺癌患者的疾病进展时间<sup>[9]</sup>。对于三阴性的乳腺癌患者, 选择一种有效、低毒、方便、能够维持给药的治疗方法, 显得更加重要<sup>[10]</sup>。维持治疗模式主要巩固一线治疗的疗效, 延缓疾病进展, 最终延长 OS, 还可以减少化疗药物毒性的积累, 进一步提高患者生命质量。卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶制剂, 该药具备有效、方便、低毒等特点, 口服后迅速吸收, 生物利用度高, 吸收后迅速转化为 5-氟尿嘧啶, 具有较高的靶向性, 并且优先进入肿瘤组织中, 因没有了胃肠外给药的屏障问题, 对乳腺癌具有较好的临床疗效<sup>[11]</sup>。对于老年且体质较弱患者, 卡培他滨按标准剂量使用容易出现严重的胃肠道反应及手足综合征等不良反应, 而持续使用低浓度的化疗药物每次 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 不引起严重的消化道反应和手足综合征。卡培他滨安全性高, 骨髓抑制发生率较低, 是一个适合长时间维持治疗的高效低毒药物。卡培他滨在复发转移性乳腺癌的治疗应用逐渐增多, 丛雪等<sup>[12]</sup>报道卡培他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌疗效好, 毒性反应可以耐受。廖瑜倩等<sup>[13]</sup>, Kotsori 等<sup>[14]</sup>观察长春瑞滨联合卡培他滨治疗复发转移性三阴乳腺癌近期疗效好, 不良反应轻, 可作为晚期三阴性乳腺癌患者一线和二、三线治疗的选择。

多个研究中心的研究结果显示, 卡培他滨单药治疗晚期乳腺癌的有效率为 20%~40%, 治疗中不需要预防和辅助用药, 安全性好, 患者有较好的生命质量<sup>[15]</sup>。目前晚期乳腺癌患者大多是不可治愈的, 需要采用全程管理治疗模式, 根据患者的依从性, 充分权衡治疗的利弊, 进行维持治疗, 从而改善生命质量及延长生存时间。2007 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上报告的一项回顾性分析显示, 对于复发转移性乳腺癌患者, 卡培他滨联合化疗治疗有效或 SD 者后续卡培他滨单药维持治疗, 32.2% 患者临床获益, 81% 患者保持原有疗效, 中位肿瘤进展时间为 4 个月<sup>[16]</sup>。卡培他滨维持治疗转移性乳腺癌, 显著延长患者生存时间, 改善生命质量<sup>[16]</sup>。

本研究对进行 6 个疗程联合方案化疗有效的复发转移三阴乳腺癌进行口服卡培他滨维持治疗, 取得了较好的疗效, 且不良反应较低。治疗组其 RR 及 DCR 分别为 65.2% 和 91.3%, 高于单纯行联合方案化疗的对照组(34.8% 和 47.8%), 治疗组疾病进展率为 8.7% 明显较对照组低(52.2%), 两组间差异有统

计学意义( $P < 0.05$ )。毒性反应方面,两组出现骨髓抑制、胃肠道反应及肝功能异常多为 I、II、III 度,经处理后患者均能耐受治疗,中途无需停药,治疗组的毒性反应较对照组增加,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。使用卡培他滨维持治疗的患者出现手足综合征,以 I、II 度为主,但在经过对症治疗后手足综合征的毒性反应明显减轻,可继续进行治疗。除手足综合征外,治疗组与对照组的不良反应对比较为相似,维持治疗不失为是一种有前景的治疗模式。

本研究显示卡培他滨疗效确切,有效率明显提高,而且毒性反应较轻,显著改善患者生命质量。但目前病例数较少,观察时间短,生存率、复发率及远期生存质量有待进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Steger GG, Bartsch R. Trends and novel approaches in neoadjuvant treatment of breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6(6): 427-433.
- [2] 陈茂山,袁杰,成宏,等. p53 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2014, 43(9): 1069-1071.
- [3] 邱献华,王公平. 三阴性乳腺癌 110 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2827-2828, 2831.
- [4] Zapf I, Tizedes G, Pavlovics G, et al. Primary systemic therapy in breast cancer patients (2007-2010)[J]. *Magy Seb*, 2011, 64(5): 223-228.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 45-48.
- [6] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 147-149.
- [7] 李玺,姜华,郭卫平,等. 卡培他滨引起的手足综合征发病特点与治疗观察[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(6): 1781-1783.
- [8] 智英辉,尼杰,田秀芳,等. 雄激素受体在三阴性乳腺癌的表达及其预后意义[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2812-2815.

- [9] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 7-15.
- [10] Blum JL, Barrios CH, Feldman N, et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3): 777-788.
- [11] Pino MS, Milella M, Gelibter A, et al. Capecitabine and celecoxib as second-line treatment of advanced pancreatic and biliary tract cancers[J]. *Oncology*, 2009, 76(4): 254-261.
- [12] 丛雪,王亚帝,哈敏文,等. 卡培他滨联合顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(24): 2226-2228.
- [13] 廖瑜倩,樊英,万以叶,等. 长春瑞滨联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效及生存观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(2): 150-152.
- [14] Kotsori AA, Dolly S, Sheri A, et al. Is capecitabine efficacious in triple negative metastatic breast cancer? [J]. *Oncology*, 2010, 79(5/6): 331-336.
- [15] Huang H, Jiang Z, Wang T, et al. Single-agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(7): 718-723.
- [16] Kamal AH, Camacho F, Anderson R, et al. Similar survival with single-agent capecitabine or taxane in first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1): 371-378.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-08-05)

(上接第 3356 页)

- [3] Gattis WA, O'connor CM, Gallup DS, et al. Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischage: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(9): 1534-1541.
- [4] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9377): 7-13.
- [5] Knebel F, Schimke I, Pliet K, et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S38-41.
- [6] Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study[J]. *J Am*

*Coll Cardiol*, 2010, 55(7): 645-653.

- [7] Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(18): 1881-1889.
- [8] Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1191-1195.
- [9] Newton PJ, Betihavas V, Macdonald P. The role of b-type natriuretic peptide in heart failure management[J]. *Australian Critical Care*, 2009, 22(3): 117-123.
- [10] Bayès-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S3-8.

(收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-08-05)