

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.025

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190620.0744.002.html(2019-06-20)

低剂量阿帕替尼联合卡培他滨在多线治疗失败的晚期乳腺癌中的疗效观察

单宏杰¹,肖迎利¹,李红²,马骏¹

(安徽医科大学附属宿州医院:1.肿瘤外科;2.肿瘤内科,安徽宿州 230032)

[摘要] **目的** 研究低剂量阿帕替尼联合卡培他滨在晚期乳腺癌中的治疗效果。**方法** 分析该院肿瘤外科和肿瘤内科自 2015 年 3 月至 2018 年 1 月收治的经多线治疗失败的晚期乳腺癌患者 40 例,分为观察组和对照组,观察组采用低剂量阿帕替尼联合卡培他滨治疗,对照组采用卡培他滨治疗。观察两组的病灶缓解情况、无进展生存期(PFS)及不良反应。**结果** 观察组病灶缓解率明显高于对照组($P<0.05$),观察组患者 PFS 明显长于对照组($P<0.05$),其中观察组中位 PFS 为 4.69 个月,95%CI:3.44~5.76。对照组中位 PFS 为 2.11 个月,95%CI:1.29~2.93;两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低剂量阿帕替尼联合卡培他滨治疗晚期多线治疗失败乳腺癌是安全有效的。

[关键词] 低剂量;阿帕替尼;卡培他滨;乳腺肿瘤

[中图法分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)16-2800-04

Therapeutic effect of low-dose of apatinib combined with capecitabine in advanced breast cancer with failed-of multi-line therapy

SHAN Hongjie¹,XIAO Yingli¹,LI Hong²,MA Wei¹

(1. Department of Oncology Surgery; 2. Department of Medicine Oncology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou, Anhui 230032, China)

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effect of low-dose apatinib combined with capecitabine in advanced breast cancer. **Methods** A total of 40 patients with advanced breast cancer with the failed treatment of multi-line therapy from March 2015 to January 2018 were enrolled in the observation group and the control group. The observation group was treated with low-dose apatinib combined with capecitabine, the control group was treated with capecitabine. The lesion remission, progression-free survival (PFS), and adverse events were observed in the two groups. **Results** The remission rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The PFS of the observation group was significantly longer than that of the control group ($P<0.05$). The median PFS of the observation group was 4.69 months, 95% CI: 3.44–5.76. The median PFS of the control group was 2.11 months, 95% CI: 1.29–2.93. The adverse reaction of the observation group increased slightly when compared with the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The adverse reaction was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Low-dose of apatinib combined with capecitabine is safe and effective in treatment of advanced breast cancer with failed of multi-line therapy.

[Key words] low dose; apatinib; capecitabine; breast neoplasms

我国每年乳腺癌新发病 27.9 万,居女性恶性肿瘤第 1 位,病死率居第 5 位,严重危害广大妇女的健康^[1]。虽然影像学筛查使得早期乳腺癌的发现率得到明显提高,但仍有部分患者出现复发、转移且更有患者在就诊时病期已较晚,导致治疗效果较差。对于多线治疗失败的晚期乳腺癌目前仍无标准治疗方案。阿帕替尼是一种抗血管生成靶向药物,在多种肿瘤治疗中均显示了良好的治疗效果。有研究显示低剂量阿帕替尼较高剂量更具有效性^[2]。本文主要研究低

剂量阿帕替尼联合卡培他滨在多线治疗失败的晚期乳腺癌治疗中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析本院肿瘤外科及肿瘤内科 2015 年 3 月至 2018 年 1 月收治的 40 例多线治疗失败的晚期乳腺癌患者的临床资料,其中观察组 22 例,对照组 18 例,其入组标准:(1)局部复发,肺、肝等转移均经穿刺病理证实,骨、头颅转移通过椎体核磁共振(MRI)、发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomo-

graphy,ECT)及头颅 MRI 筛查,并经正电子发射计算机断层显像(PET-CT)证实,所有患者均合并 1 种及以上转移病灶;(2)所有患者均经至少三线以上化疗失败且使用过紫杉类、蒽环类、吉西他滨、铂类等药物,人表皮生长因子受体 2(Her-2)阳性者已采用曲妥珠单抗;(3)卡式(KPS)评分大于或等于 70 分;(4)告知患者目前阿帕替尼主要适应证为胃癌、乳腺癌的应用仍处于实验阶段,并签署同意书;(5)血常规及肝肾功能检查均无明显异常;(6)肿瘤 4 cm 以上或腋窝淋巴结转移 3 个以上均予以放疗。年龄 35~63 岁,平均 48 岁,其中三阴性乳腺癌 28 例(对照组 12 例,观察组 16 例),Her-2 阳性型 7 例(对照组 3 例,观察组 4 例),激素受体阳性 Lumina 型 5 例(对照组 3 例,观察组 2 例),两组患者分子分型结果差异无统计学意义($\chi^2=2.00, P=0.391$),所有患者均经本院伦理委员会通过,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较(n)

项目	观察组(n=22)	对照组(n=18)	t/ χ^2	P
分子分型(n)			0.649	0.884
Lumina 型	16	12		
Her-2 阳性型	4	3		
三阴性	2	3		
月经状态(n)			0.242	0.622
月经前	13	12		
月经后	9	6		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	49.091±6.625	47.778±6.236	0.640	0.526
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.182±2.612	20.111±2.471	1.321	0.194

1.2 方法 所有患者入院后分为观察组和对照组,其中观察组患者入院后予以评估患者一般情况及有无心脏病、高血压、肾脏病、出血疾病。如患者一般情况尚可且无明显并发症者给予低剂量阿帕替尼(江苏恒瑞公司)500 mg/d,1 次/d,28 d 为 1 个疗程,餐后服用,直到疾病进展,同时口服卡培他滨 1000 mg·m²·d⁻¹,分 2 次口服,饭后服用,连用 14 d,休息 7 d,21 d 为 1 个周期。对照组用卡培他滨治疗,口服方式同观察组。治疗终点为:(1)不良反应不能耐

受;(2)无效或进展或死亡。每周复查血常规及肾功能、监测血压等情况。

1.3 观察指标 根据实体肿瘤的疗效评价标准 1.0 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors),完全缓解(complete response,CR):所有可见病灶完全消失,并至少维持 4 周以上;部分缓解(partial response,PR):肿瘤病灶减少 50%及以上,维持 4 周以上;稳定(stable disease,SD):病灶稳定或肿瘤增加小于或等于 25%,减少小于 50%,并至少维持 6 周;进展(progressive disease,PD):出现新病灶或原有病灶增加大于 25%;计算疾病控制率(disease control rate,DCR),DCR=(CR+PR+SD)/总病例数×100%;客观反应率(objective response rate,ORR),ORR=(CR+PR)/总病例数×100%,观察患者无进展生存时间(PFS,从阿帕替尼治疗至疾病进展或死亡时间)以及患者不良反应。所有患者随访采用门诊病房随访及电话随访方式进行,随访至 2018 年 7 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数和百分比表示,比较采用 χ^2 检验;生存分析采用 *Kaplan-Meier* 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 观察组 22 例患者中 CR 0 例,PR 9 例,SD 7 例,PD 6 例;对照组 18 例患者中 CR 0 例,PR 2 例,SD 6 例,PD 10 例。观察组 ORR 为 40.9%,对照组为 11.1%,观察组 DCR 为 77.3%,对照组为 44.4%,两组患者 ORR、DCR 差异有统计学意义($P<0.01$)。按分子分型 Lumina 型观察组 ORR 为 43.8%,对照组为 16.7%,Her-2 阳性型观察组 ORR 为 25.6%,对照组为 16.7%,三阴性乳腺癌观察组为 50.0%,对照组为 0。Lumina 型观察组 DCR 为 75.0%,对照组为 16.7%,Her-2 阳性型观察组 DCR 为 75.0%,对照组为 100%,三阴性乳腺癌观察组 DCR 为 100%,对照组为 100%,各分型两组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。其中观察组胸壁复发、肺转移缓解较明显。见表 2。

表 2 两组患者分子分型治疗情况比较[n(%)]

分子分型	观察组(n=22)			对照组(n=18)		
	PR	SD	PD	PR	SD	PD
Lumina 型	7(43.8)	5(31.2)	4(25.0)	2(16.7)	0	10(83.3)
Her-2 阳性	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0	3(100)	0
三阴性	1(50.0)	1(50.0)	0	0	3(100)	0

2.2 生存分析 两组患者治疗随访至 2018 年 7 月,中位随访时间 20 个月,观察组 22 例中死亡 8 例,中

位 PFS 为 4.69 个月,95%CI:3.44~5.76。对照组 18 例患者中死亡 13 例,中位 PFS 为 2.11 个月,95%

CI:1.29~2.93, 两组 PFS 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 1。

2.3 不良反应情况 观察组轻-中度高血压发生 13 例, 其中重度高血压发生 4 例, 均通过口服降压药予以缓解, 轻度蛋白尿发生 8 例, 中-重度蛋白尿 2 例, 观察组和对对照组高血压、蛋白尿发生率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组发生手足综合征 17 例, 其中重度 4 例; 出血包括口腔、鼻腔及皮肤黏膜出血共 4 例; 轻-中度粒细胞减少 11 例, 重度粒细胞减少约 4 例; 转氨酶轻度升高 5 例; 胃肠道反应轻-中度约 12 例, 重度 5 例。以上不良反应发生率观察组和对对照组

比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

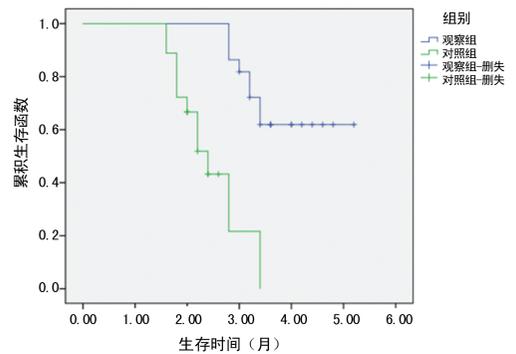


图 1 生存曲线分析

表 3 两组患者不良反应情况 (n)

不良反应	观察组				对照组				χ^2	P
	轻	中	重	总计	轻	中	重	总计		
胃肠道反应	9	3	5	17	8	1	3	12	0.559 ^a	0.455
高血压	7	6	4	17	0	0	0	0	24.190 ^a	0.000
蛋白尿	8	0	2	10	0	0	0	0	10.636 ^a	0.000
转氨酶升高	5	0	0	5	3	0	0	3	0.222 ^a	0.709
出血	3	1	0	4	0	0	0	0	3.545 ^a	0.114
粒细胞减少	9	2	4	15	7	1	3	11	0.212 ^a	0.645
手足综合征	9	4	4	17	5	3	3	11	1.231 ^a	0.267

^a: Fisher 精确检验法

3 讨论

美国 2017 年统计转移性乳腺癌 5 年生存率为 26%^[3]。靶向治疗是继手术、化疗、放疗后的另一重要肿瘤治疗方式。对于乳腺癌 Her-2 阳性患者, 曲妥珠单抗已取得了巨大的成功, 在各种版本指南中均予以 I 类推荐, 其明显降低了复发的风险并延长了生存期, 已经成为标准的治疗方式。在晚期乳腺癌的治疗中血管内皮生长因子-A (VEGF-A) 抑制剂贝伐单抗可明显延长患者 PFS, 但对于患者总体生存期并无明显延长。新生血管在肿瘤的形成和转移中具有重要的作用, 阿帕替尼是一种小分子受体拮抗剂, 其作用机制目前主要为特异性作用于血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2), 有潜在的抗血管生成和抗肿瘤的作用^[4]。阿帕替尼是一种广谱口服抗肿瘤药物, 其在胃癌^[5]、肝癌^[6]及肺癌^[7]治疗中均取得了良好的效果。李旭等^[8]在研究阿帕替尼对于乳腺癌 MDA-MB-231 细胞抑制作用中发现阿帕替尼不仅可抑制肿瘤新生血管的形成, 还可以诱导肿瘤细胞的凋亡和直接抑制肿瘤细胞的生长。安改丽等^[9]研究发现阿帕替尼联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 较单用 5-FU, 可使乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡明显增加, 且其抗肿瘤活性增强。本实验研究中发现阿帕替尼联合卡培他滨应用可明显提高晚期乳腺癌的治疗效果。观察组和对对照组均无 CR 病例, 但观察组 22 例患者中有 9 例患者达到 PR, 8 例患

者达到 SD。对照组 PR 2 例, 6 例 SD, 观察组 ORR 为 40.9%, 对照组为 11.1%, 观察组 DCR 为 77.3%, 对照组为 44.4%, 两者组间差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 表明阿帕替尼联合卡培他滨明显优于单独卡培他滨治疗。两组分子分型中比较, Lumina 型观察组 ORR 为 43.8%, 对照组为 16.7%, Her-2 阳性型观察组 ORR 为 25.0%, 对照组为 0, 三阴性乳腺癌观察组 ORR 为 50.0%, 对照组为 0; Lumina 型观察组 DCR 为 75.0%, 对照组 16.7%, Her-2 阳性型观察组 DCR 为 75.0%, 对照组为 100%, 三阴性观察组 DCR 为 50.0%, 对照组为 100%, 考虑与 Her-2 阳性及三阴性病例数偏少有关。两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 阿帕替尼联合卡培他滨明显优于单独卡培他滨组。两组生存分析研究采用 Kaplan-Meier 法发现观察组中位 PFS 为 4.69 个月, 95%CI: 3.44~5.76, 对照组中位 PFS 为 2.11 个月, 95%CI: 1.29~2.93, 根据生存曲线发现观察组 PFS 明显优于对照组。HU 等^[10]研究阿帕替尼治疗非三阴性乳腺癌 PFS 为 4.0 个月, 三阴性乳腺癌 PFS 为 3.3 个月^[11], 与本研究结论相似。除高血压和蛋白尿外, 其余差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明阿帕替尼联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌是安全的, 其不良反应是可控的。

阿帕替尼作为国产口服广谱靶向药物具有安全性高、治疗效果良好^[12-15], 尤其对于晚期多线治疗失

败的乳腺癌患者是一种非常有效的治疗选择,其达到的效果是令人鼓舞的,当然因研究病例数偏少,随访时间较短,故仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014 年中国恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(1):5-13.
- [2] 周梦耕,孙志强,汪建林,等. 阿帕替尼联合照射对人食管癌裸鼠移植瘤生长和肿瘤血管生成的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(3):309-311.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [4] 徐慧敏,张梦玮,牛李敏,等. 甲磺酸阿帕替尼单药治疗多药耐药晚期乳腺癌临床观察[J]. 中华医学杂志,2018,96(16):1246-1249.
- [5] 赵青芳,关露露,吕慧芳,等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效预测和预后分析[J]. 中国癌症杂志,2018,28(3):203-209.
- [6] 于俊岩,郭红亮,田向阳,等. 甲磺酸阿帕替尼联合经导管动脉化疗栓塞治疗肝细胞肝癌的 II 期临床试验[J]. 东南大学学报,2018,37(1):74-77.
- [7] 蔡鹏. 同步放化疗与放疗同步联合阿帕替尼治疗 III 期不能手术非小细胞肺癌的临床疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2018,33(3):454-457.
- [8] 李旭,安改丽,黄尚科,等. 阿帕替尼对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞抑制作用体外研究[J]. 陕西医学,

2016,45(11):1445-1447.

- [9] 安改丽,李旭,冯璐,等. Apatinib 联合 5-FU 协同抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的体外研究[J]. 实用癌症杂志,2017,32(5):702-705.
- [10] HU X C, CAO J, HU W W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):820.
- [11] HU X, ZHANG J, XU B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 135(8):1961-1969.
- [12] 远丽芳,刘俊宝,秦岭,等. 阿帕替尼治疗多线治疗失败的转移性乳腺癌的疗效观察[J]. 癌症进展,2017,15(4):411-415.
- [13] 吕勉,潘小明,王慧玲. 阿帕替尼治疗晚期难治性三阴性乳腺癌的临床疗效观察[J]. 中国保健营养,2018,28(9):211.
- [14] 刘凯,毋永娟. 靶向药物阿帕替尼三线治疗晚期乳腺癌单臂,单中心 II 期临床研究[J]. 医学理论与实践,2017,30(3):320-322.
- [15] 王晓蕊,汪旭,史业辉. 阿帕替尼治疗晚期难治性三阴性乳腺癌的临床疗效观察[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(15):769-772.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-04-20)

(上接第 2799 页)

- [8] 尹国华,岳文江,付高洁,等. 喉癌术后下呼吸道感染危险因素与护理管理[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(2):149-151.
- [9] 汪晓锋,高兴强. 低温等离子射频消融术治疗早期声门型喉癌的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(9):495-497.
- [10] 邵岩. 低温等离子刀用于声门型喉癌手术患者治疗中的临床效果分析[J]. 中国实用医药,2017,12(9):73-75.
- [11] 胡焱,傅江涛,陈剑波,等. 支撑喉镜下低温等离子射频在早期声门型喉癌术中的应用[J]. 浙江中西医结合杂志,2016,26(9):847-849.
- [12] 朱尚勇,骆峰,刘若川,等. 超声对喉癌 TNM 分期中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志,2006,22(5):341-343.
- [13] 汪晓锋,高兴强. 低温等离子射频消融术治疗早期声门型喉癌的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(9):495-497.
- [14] 胡雪飞,张碧波. 支撑喉镜下低温射频等离子手术在早期声门型喉癌术中的应用[J]. 肿瘤学杂志,2018,24(4):351-354.
- [15] 周梁,吴海涛,陈小玲,等. 经口激光喉显微手术治疗早期声门型喉癌的疗效分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2016,

16(4):248-250.

- [16] 赵春红,李玉杰,于敏,等. 二氧化碳激光与低温等离子治疗喉癌前病变的疗效观察[J]. 中国内镜杂志,2015,21(8):790-793.
- [17] 张庆翔,李平栋,胡慧英,等. 累及前连合的早期声门型喉癌经口 CO₂ 激光治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(4):286-289.
- [18] MENDELSON A H, KIAGIADAKI D, LAWSON G, et al. CO₂ laser cordectomy for glottic squamous cell carcinoma involving the anterior commissure: voice and oncologic outcomes[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(2):413-418.
- [19] HAKEEM A H, TUBACHI J, PRADHAN S A. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans oral CO₂ laser microsurgery[J]. Laryngoscope, 2013, 123(8):1912-1917.
- [20] 杨淑芝,周成勇,王丰,等. 经口低温等离子手术治疗侵犯前连合的早期声门型喉癌[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(2):86.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-04-08)