

卡培他滨维持治疗晚期乳腺癌的 临床观察

李剑英 季从飞 陈佳 谭清和

南通市肿瘤医院肿瘤内科, 江苏 南通 226361

[摘要] **背景与目的:** 卡培他滨是晚期乳腺癌一线治疗方案用药, 但在晚期乳腺癌的维持治疗中的研究较少。本文旨在探讨卡培他滨维持治疗晚期乳腺癌的疗效及不良反应。**方法:** 将一线化疗后处于完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)或疾病稳定(stable disease, SD)的62例患者分为2组, 卡培他滨治疗组(31例)患者予以单药口服卡培他滨维持治疗, 对照组(31例)患者予以定期随访观察。每2个化疗周期后评价疗效。**结果:** 卡培他滨治疗组中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为12(2~24)个月, 明显高于对照组的7(1~18)个月, 且2组差异有统计学意义($P < 0.05$)。在亚组分析中, 未绝经组、激素受体阳性组、HER-2阳性组、有内脏转移组、有肺转移组及既往未接受过卡培他滨化疗组的患者中, 卡培他滨治疗组患者的TTP均显著高于对照组患者。卡培他滨治疗组总有效率(CR+PR)为19.4%(6/31), 肿瘤控制率(CR+PR+SD)为74.2%(23/31)。主要不良反应为手足综合征及血液学不良反应, 其次为胃肠道不良反应, 但均可以耐受。卡培他滨治疗组的生活质量评分较对照组明显提高。**结论:** 卡培他滨用于晚期乳腺癌一线治疗后的维持治疗可以延缓疾病进展, 提高生活质量。

[关键词] 晚期乳腺癌; 卡培他滨; 维持治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.05.010

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)05-0381-06

Clinical observation of capecitabine in the maintenance treatment of advanced breast cancer LI Jian-ying, JI Cong-fei, CHEN Jia, TAN Qing-he (Department of Oncology, Nantong Tumor Hospital, Nantong Jiangsu 226361, China)

Correspondence to: TAN Qing-he E-mail: tanqinghe@csc.org.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Capecitabine, which is widely used in the first-line treatment of advanced breast cancer, was known little in the maintenance treatment of advanced breast cancer. The present study aimed to explore the efficacy and safety of capecitabine in the maintenance treatment of advanced breast cancer. **Methods:** A total of 62 advanced breast cancer patients confirmed by histopathology and/or cytology, who had been evaluated as CR/PR/SD after first-line treatment, were divided into two groups. Thirty-one of them received capecitabine orally as maintenance treatment, while the others were followed up without any treatment. The clinical response was evaluated every two cycles. **Results:** The median time to progression (TTP) of the capecitabine group was 12 (2-24) months, which was significantly higher than the control group. In the subgroup analysis, similar results were detected in the premenopausal group, hormone receptor positive group, HER-2 positive group, metastasis group, no capecitabine used history group. Among the capecitabine group, the overall response rate (CR+PR) was 19.4%, and the disease control rate (CR+PR+SD) was 74.2%. The most common adverse effects were hand-foot syndrome, hematologic toxicity and gastrointestinal reaction, all of which could be tolerated. The overall score of the capecitabine group evaluated by the Chinese version of the FACT-B was significantly higher than the control group. **Conclusion:** Capecitabine can effectively and tolerably prolong survival time and improve the quality of life of patients in the maintenance treatment of advanced breast cancer.

[Key words] Advanced breast cancer; Capecitabine; Maintenance treatment

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 严重威胁女

性的健康及生命。尽管目前治疗手段多样, 但仍有部分患者因复发和转移需进一步治疗, 且预

后较差。这些患者在接受了一线治疗(6~8个疗程)后, 根据RECIST标准, 通常可以获得完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)或疾病稳定(stable disease, SD), 之后可以选择进行维持治疗或停药观察。维持治疗是指对接受6~8个疗程化疗后处于CR、PR或SD的复发转移性乳腺癌患者, 为巩固化疗疗效而采取的进一步治疗。复发转移性乳腺癌是不可治愈的且停止治疗后疾病较易发生进展, 所以维持治疗显得尤其重要。通过维持治疗可以在一定程度上延缓疾病进展, 减轻疾病症状, 从而延长患者生存时间并改善其生活质量。南通市肿瘤医院肿瘤内科自2010年6月—2013年6月采用卡培他滨单药对晚期乳腺癌患者进行维持治疗并取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

全组患者62例, 均为经病理学证实的晚期复发或转移性乳腺癌, 年龄35~63岁, 中位年龄51.5岁, PS评分为0~2分, 转移部位: 肺转移18例, 肝转移8例, 骨转移16例, 淋巴结转移8例, 多部位转移12例。所有患者均为接受了4~8个周期一线化疗后临床上达到CR、PR及SD的患者。其中18例患者接受多西他赛联合卡培他滨或长春瑞滨联合卡培他滨的一线化疗后继续给予卡培他滨维持治疗, 13例患者接受紫杉醇联合吉西他滨的一线化疗后改用卡培他滨维持治疗。全组患者中36例在联合化疗中获得PR, 26例为SD。患者具有较高认知意愿且愿意接受卡培他滨维持治疗。

1.2 治疗方法

对患者进行包括病史、体格检查、血常规、肝肾功能、胸片、彩超或CT等检查后, 确定基线水平。

根据治疗方法不同, 将62例患者分为卡培他滨治疗组和对照组。卡培他滨治疗组31例, 患者进行维持治疗, 口服卡培他滨1 000 mg/m², 每日2次。餐后30 min温开水送

服, 第1~14天, 间隔7 d, 每21 d为1个周期。每2个周期评价疗效, 病灶进展则停药接受其他治疗。所有患者均至少接受2个周期化疗, CR、PR、SD患者继续服药, 出现不良反应给予对症处理, 必要时及时调整剂量。所有患者均随访2年, 随访率为100.0%。HER-2阳性组在进行维持治疗中未使用曲妥珠单抗。至少完成2个周期。对照组31例患者不接受卡培他滨维持治疗, 以观察为主。剔除了一线化疗后采用内分泌治疗的患者。所有患者签署化疗知情同意书。

1.3 观察项目及评定标准

患者每2个化疗周期依据RECIST标准评估疗效。患者均单药口服卡培他滨治疗直至疾病进展、不良反应无法耐受或死亡。随访比较中位疾病进展时间(time to progression, TTP), 观察各种不良反应发生率差别。不良反应按WHO抗癌药物不良反应程度分为0~IV度。卡培他滨治疗组31例患者耐受性均良好, 卡培他滨维持化疗2~18个周期, 共完成98个周期化疗, 均能参与疗效评价。随访截止至2013年12月30日。本研究观察的疾病进展时间从开始口服卡培他滨至不能耐受、疾病进展或因各种原因死亡时间, 并进行评估。运用国际上通用的乳腺癌患者生命质量评分量表(FACT-B中文版V4.0)对两组患者的生活质量进行评价。

1.4 统计学处理

对本临床研究的数据采用SPSS 18.0进行分析, 对计量资料进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中位TTP的比较

截止至2013年12月30日, 卡培他滨治疗组的中位TTP为12个月, 显著高于对照组的7个月, 差异有统计学意义($P = 0.038$)。在亚组分析中, 未绝经组、激素受体阳性组、HER-2阳性组、有内脏转移组、有肺转移组及既往未接受过卡培他滨化疗组的患者中, 卡培他滨治疗组患者的TTP均显著高于对照组患者, 差异均有

统计学意义($P<0.05$)。而在已绝经组、激素受体阴性组、HER-2受体阴性组、无内脏转移组及既往接受过卡培他滨化疗组的患者中,卡培他

滨治疗组与对照组的TTP差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 两组患者的中位TTP比较

Tab. 1 Comparison of the TTP between the patients of the two groups

	TTP/month		P value
	Capecitabine group	Control group	
Total	12(2-24)	7(1-18)	0.038
Menopausal status			
Postmenopausal	7(2-24)	6.5(1-18)	0.228
Premenopausal	16(8-24)	6(1-16)	0.015
Hormone receptor status			
ER and PR negative	11(2-24)	6.5(1-18)	0.425
ER or PR positive	10(4-11)	4.5(1-11)	0.037
HER-2 status			
Positive	12(6-24)	6.5(1-16)	0.024
Negative	7.5(2-18)	5.5(1-18)	0.342
Organ metastasis			
Yes	10(4-24)	7(1-13)	0.036
No	12(2-18)	5.5(1-18)	0.384
Metastasis site			
Lung	12(3-24)	6(2-13)	0.012
Liver	11(6-24)	7(1-11)	0.072
Others	9(5-12)	4(1-10)	0.124
Prior chemotherapy			
Capecitabine included	9(2-24)	7(1-18)	0.674
Non-capecitabine included	12(4-24)	6(1-16)	0.023

2.2 卡培他滨治疗组的近期疗效

卡培他滨治疗组患者耐受性均良好,卡培他滨维持化疗2~18个周期,共完成98个周期化疗,均能参与疗效评价。随访截止至2013年12月30日,CR 1例(3.2%),为肺转移患者,PR 5例(16.1%),SD 17例(54.8%),PD 8例(25.8%),总有效率(CR+PR)为19.4%(6/31),肿瘤控制率(CR+PR+SD)为74.2%(23/31)。其中绝经前、后患者的有效率分别为50%和12%,疾病控制率分别为83.3%和72.0%;合并内脏转移和无内脏器官转移有效率为15.0%和27.3%,疾病控制率分别为75.0%和72.7%;激素受体均阴性和激素受体阳性的有效率分布为12.5%和21.7%,疾病控制率分别为50.0%和82.6%;HER-2阴性和HER-2阳性的有效率为9.5%和40.0%,疾病控制率分别为71.4%和80.0%;肺转移、肝转移、其他转移的有效率为18.2%、20.0%和0%,疾病控制率分别为81.8%、60.0%和75.0%;既往用过卡培他滨和未用过组的有效率为11.1%和30.8%,疾病控制率分别为72.2%和76.9%。31

例乳腺癌患者近期临床疗效和有无内脏转移、绝经情况、激素受体、HER-2表达、转移部位及既往化疗方案等关系见表2。

2.3 不良反应

最常见的不良反应为手足综合征,其他不良反应有血液学不良反应,白细胞下降等,非血液学不良反应有头晕、腹痛、腹泻、口腔炎等。上述不良反应经对症治疗后均能恢复(表3)。

2.4 生活质量评价

本研究采用了国际上比较通用的乳腺癌患者生命质量评分量表(FACT-B中文版)对两组患者的生活质量进行评价。在生理状况和附加关注两项中,卡培他滨治疗组与对照组的患者生活质量评分差异无统计学意义($P>0.05$),但在社会/家庭状况、情感状况、功能状况以及总分中,均能看到卡培他滨治疗组比对照组生活质量评分高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。由此得出,卡培他滨用于乳腺癌的维持治疗可在一定程度上提高患者的生活质量(表4)。

表 2 31例乳腺癌患者近期疗效与影响因素的关系

Tab. 2 The relationship between recent efficacy and affecting factors of the 31 patients

Factor	Total	Effective rate	[n(%)]
			Control rate
Menopausal status			
Postmenopausal	6	3(50.0)	5(83.3)
Premenopausal	25	3(12.0)	18(72.0)
Hormone receptor status			
ER and PR negative	8	1(12.5)	4(50.0)
ER or PR positive	23	5(21.7)	19(82.6)
HER-2 status			
Positive	10	4(40.0)	8(80.0)
Negative	21	2(9.5)	15(71.4)
Organ metastasis			
Yes	20	3(15.0)	15(75.0)
No	11	3(27.3)	8(72.7)
Metastasis site			
Lung	11	2(18.2)	9(81.8)
Liver	5	1(20.0)	3(60.0)
Others	4	0(0)	3(75.0)
Prior chemotherapy			
Capecitabine included	18	2(11.1)	13(72.2)
Non-capecitabine included	13	4(30.8)	10(76.9)

表 3 卡培他滨单药维持治疗晚期乳腺癌不良反应情况(%) (WHO标准)

Tab. 3 Adverse effects in the capecitabine-group (WHO criteria)

Item						[n(%)]
	0	I	II	III	IV	Total
Blood adverse effects						
Leukopenia	19(61.3)	6(19.4)	3(9.7)	2(6.5)	1(3.2)	18(38.7)
Neutropenia	18(58.1)	6(19.4)	4(12.9)	2(6.5)	1(3.2)	13(41.9)
Thrombocytopenia	21(67.7)	5(16.1)	2(6.5)	2(6.5)	1(3.2)	10(32.3)
Anaemia	21(67.7)	5(16.1)	4(12.9)	1(3.2)	0(0)	10(32.3)
Hand foot syndrome	17(54.8)	9(29.0)	4(12.9)	0(0)	1(3.2)	14(45.2)
Diarrhoea	21(67.7)	5(16.1)	4(12.9)	1(3.2)	0(0)	10(32.3)
Stomatitis	22(71.0)	5(16.1)	3(9.7)	1(3.2)	0(0)	9(29.0)
Non-blood adverse effects						
Nausea/vomiting	20(64.5)	5(16.1)	3(9.7)	3(9.7)	0(0)	11(35.5)
Transaminase	22(71.0)	8(25.8)	1(3.2)	0(0)	0(0)	9(29.0)
Increased creatinine	28(90.3)	3(9.7)	0(0)	0(0)	0(0)	3(9.7)
Neuropathy	28(90.3)	3(9.7)	0(0)	0(0)	0(0)	3(9.7)

表 4 卡培他滨治疗组与对照组生活质量评价(FACT-B中文版)

Tab. 4 Evaluation of the two groups by the Chinese version of the FACT-B

	Capecitabine group		Control group		t	P value
	Mean	Std.	Mean	Std.		
Physical status	21.6	4.72	19.6	5.32	1.55	0.121
Social/family status	21.4	3.64	18.3	4.23	2.98	0.003
Emotional status	16.6	3.52	13.4	5.62	2.61	0.009
Functional status	15.7	4.24	12.8	6.46	2.05	0.040
Additional concerns	24.1	4.46	22.8	6.32	0.93	0.351
Overall score	99.4	18.46	87.4	21.63	2.30	0.022

3 讨 论

乳腺癌在女性恶性肿瘤中占第一位, 并且其发病率正逐年增高。转移性乳腺癌约占女性

乳腺癌的20%~30%^[1]。对激素受体为阴性的晚期乳腺癌患者常用的治疗手段以联合化疗为主, 而对激素受体阳性者若发生内脏转移且伴有症状也应考虑联合化疗。虽然一线联合化疗

的有效率达40%~50%，但疾病缓解期短，并且药物引起的不良反应反应较重，患者往往无法耐受。因此，寻找一种高效且低毒的维持治疗方案来延长晚期耐药乳腺癌患者的疾病进展时间，改善患者生存质量是非常必要的^[2]。

卡培他滨是美国FDA最早批准用于乳腺癌治疗的药物之一，它是一种新型氟尿嘧啶衍生物，在人体内经逐级酶联反应被转化为5-FU，最后由胸腺嘧啶磷酸化酶催化完成，由于肿瘤细胞内富含胸腺嘧啶磷酸化酶，从而使较多的卡培他滨在肿瘤细胞内被转化为具有抗肿瘤活性的5-FU，形成对肿瘤细胞特异性杀伤，而对正常组织损伤较小^[3]。

多项临床试验结果显示，卡培他滨可用于复发转移性乳腺癌的治疗。Stockler等^[4]研究了卡培他滨单药与CMF方案一线治疗复发转移性乳腺癌的疗效，323例复发转移性乳腺癌患者被随机分为卡培他滨间断给药组、持续给药组和CMF方案联合化疗组。结果显示，卡培他滨组(间断或持续给药)和CMF方案组的中位生存时间分别为22和18个月($P=0.02$)，卡培他滨较CMF方案联合化疗能有效延长患者的生存时间。除手足综合征外，卡培他滨组不良反应的发生率不仅均低于CMF方案组，并且不良反应轻、易于处理。卡培他滨间断给药组、持续给药组和CMF联合化疗组用药时间超过1年的患者比例分别为19%、17%和5%，表明卡培他滨适合于更长时间的维持用药。卡培他滨单药治疗转移性乳腺癌疗效确切，缓解率为15%~29%，中位生存期为10.1~20.2个月^[5-6]。

Coates等^[7]比较了3个周期AC方案与AC或CMFP化疗直到进展，发现3个周期以上维持化疗客观反应率更好，且能延长患者的TTP，维持治疗没有使患者的生活质量下降，反而改善了患者的体能、情绪、食欲等。目前尚未有卡培他滨维持治疗的大型临床研究结果。黄红艳等^[8]证实了接受联合化疗后未出现病情进展的转移性乳腺癌患者口服卡培他滨作为维持治疗的疗效，127例患者接受XT或XN方案联合化疗，其中64例接受卡培他滨维持治疗，共59例

进行疗效评价，其中3例获得完全缓解，45例病情稳定，11例出现病情进展，客观缓解率为5.1%，疾病控制率为81.4%，中位进展时间为4.4个月。和联合化疗相比，卡培他滨血液学不良反应的发生率显著降低，但手足综合征的发生率则显著提高，该研究表明转移性乳腺癌患者口服卡培他滨有效，安全性较好。

本研究结果证明，卡培他滨用于晚期乳腺癌患者的维持治疗能显著延缓患者的疾病进展时间。在亚组分析中，未绝经组、激素受体阳性组、HER-2阳性组、有内脏转移组、有肺转移组及既往未接受过卡培他滨化疗组的患者中，卡培他滨治疗组患者的TTP均显著高于对照组患者，差异均有统计学意义($P<0.05$)。未绝经组及有内脏转移组，患者的预后较差，肿瘤的进展概率及时间较快，口服卡培他滨维持治疗能在一定程度上杀伤部分肿瘤细胞，从而延缓疾病进展，预后较好。对于激素受体阴性或HER-2阴性的患者，肿瘤进展快，预后不佳，口服卡培他滨维持治疗未能显示出明显优势，也可能是因为本研究样本量较小。同时本研究还观察了近期疗效与月经情况、激素受体、HER-2表达的关系，结果显示，未绝经或HER-2阳性的患者维持治疗的有效率较高。在对转移部位进行分层时结果发现，在肺转移的患者中，口服卡培他滨维持治疗可延长患者的TTP，是否跟转移部位的异质性有关还需进一步研究。同时，在既往未使用过卡培他滨化疗的患者中，卡培他滨对延长TTP也有显著优势，而在既往使用过卡培他滨的患者中，两组差异无统计学意义($P>0.05$)，原因可能为既往用过卡培他滨在维持治疗中，使卡培他滨较早的出现耐药，从而未显现出明显的优势。所有患者均能耐受卡培他滨口服，主要不良反应为手足综合征(45.2%)、白细胞减少(38.7%)及中性粒细胞减少(41.9%)，少数患者出现恶心呕吐、转氨酶升高、头晕等不良反应，尚处在可耐受范围。但因本组研究例数较少，仍需要大样本临床试验进一步验证。此外，我们还运用了国际上比较通用的乳腺癌患者生命质量评分量表

(FACT-B中文版)对两组患者的生活质量进行评价。由结果可以看出,卡培他滨用于乳腺癌的维持治疗可在一定程度上提高患者的生活质量,这可能是和卡培他滨能控制疾病进展,减轻症状有关。

虽然维持治疗对于转移性乳腺癌的作用尚不明确,但其主要目的是为了延长患者生存期并提高疾病的控制率,并且能保证良好的生活质量。除了化疗外,内分泌治疗或靶向治疗也可作为维持治疗,但都有一定的局限性。内分泌治疗限于激素受体阳性的转移性乳腺癌患者^[9-10],赫赛汀作为维持治疗应用于HER-2阳性的转移性乳腺癌患者也被广泛接受^[11],贝伐珠单抗在晚期乳腺癌的维持治疗中也能获得一定的疗效^[12],但因其相对高额的费用,靶向药物在发展中国家一般不作为维持治疗的首选。而卡培他滨具有不良反应小、给药方便、费用相对较低等优点。因此,卡培他滨是适用于乳腺癌维持治疗的较为理想的方案之一。

[参 考 文 献]

- [1] PAPANITRIOU K, ARDAVANIS A, KOUNTOURAKIS P. Neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer: Focus on chemotherapy and biological targeted treatments' armamentarium [J]. *J Thorac Dis*, 2010, 2: 160-170.
- [2] GORNAS M, SZCZYLIK C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2010, 19: 131-136.
- [3] ISHIKAWA T, UTOH M, SAWADA N, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55: 1091-1097.
- [4] STOCKLER M R, HARVEY V J, FRANCIS P A, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4498-4504.
- [5] KUSAMA M, NOMIZU T, AOGI K, et al. Phase II study of 4-weekly capecitabine monotherapy in advanced/metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2010, 17: 233-240.
- [6] HORTOBAGYI G N, GOMEZ H L, LI R K, et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122: 409-418.
- [7] COATES A S, COLLEONI M, GOLDBIRSCHE A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1260-1263.
- [8] 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: 718-723.
- [9] ALBA E, RUIZ-BORREGO M, MARGELI M, et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122: 169-176.
- [10] LIM S, LEE S, HAN J, et al. Prolonged clinical benefit from the maintenance hormone therapy in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast*, 2013, 22: 1205-1209.
- [11] GENNARI A, STOCKLER M, PUNTONI M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2144-2149.
- [12] BISAGNI G, MUSOLINO A, PANEBIANCO M, et al. The Breast Avastin Trial: phase II study of bevacizumab maintenance therapy after induction chemotherapy with docetaxel and capecitabine for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71: 1051-1057.

(收稿日期: 2014-01-04 修回日期: 2014-04-19)