

· 临床研究 ·

卡培他滨联合多西紫杉醇治疗 蒽环类耐药的晚期乳腺癌

钱正子 王华庆 刘贤明 张会来 李兰芳 邱立华 侯芸 周世勇

【摘要】 目的 观察卡培他滨联合多西紫杉醇治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌的疗效与安全性。**方法** 于 2001 年 9 月至 2005 年 5 月, 41 例蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者实施了卡培他滨联合多西紫杉醇方案化疗, 卡培他滨 1000 ~ 1250 mg/m² 口服, 每日 2 次, 第 1 ~ 14 天; 多西紫杉醇 60 ~ 75 mg/m², 静滴, 第 1 天或 30 ~ 37.5 mg/m², 静滴, 第 1、8 天; 21 d 为 1 周期。每例至少治疗 2 周期后评价疗效, 中位化疗周期数为 4(2 ~ 8) 周期。**结果** 在 38 例可评价疗效的患者中, 完全缓解 (CR) 4 例 (10.5%), 部分缓解 (PR) 18 例 (47.4%), 稳定 (SD) 11 例 (28.9%), 进展 (PD) 5 例 (13.2%), 总有效率 (CR + PR) 为 57.9%, 疾病控制率 (CR + PR + SD) 为 86.8%, 中位肿瘤进展时间 (TTP) 9.1 个月, 中位生存期 18.4 个月。主要毒性反应为骨髓抑制和胃肠道反应。**结论** 卡培他滨和多西紫杉醇联合方案治疗蒽环类耐药的转移性乳腺癌疗效好, 使用方便, 耐受性良好, 适合于体质状态稍差的老年患者, 可作为蒽环类耐药的晚期乳腺癌的有效解救治疗方案。

【关键词】 卡培他滨; 多西紫杉醇; 晚期乳腺癌; 蒽环类

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Capecitabine in combination with docetaxel in the treatment of anthracycline-resistant advanced breast carcinoma QIAN Zheng-zi, WANG Hua-qing, LIU Xian-ming, ZHANG Hui-lai, LI Lan-fang, QIU Li-hua, HOU Yun, ZHOU Shi-yong. Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Tianjin Medical University; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of oral capecitabine in combination with docetaxel for patients with anthracycline-resistant advanced breast carcinoma. **Methods** Forty-one patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer received oral capecitabine 1000 – 1250 mg/m² twice daily, days 1 – 14, plus i. v. docetaxel

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学附属肿瘤医院内一科、乳腺癌防治教育部重点实验室

通讯作者: 王华庆, E-mail: huaqingw@medmail.com.cn

60 – 75 mg/m² on day 1 or 30 – 37.5 mg/m² on days 1 and 8 of each 21 day treatment cycle. Every patient was administered at least 2 cycles and with a median of 4 cycles (2 – 8 cycles). **Results** All 41 patients were evaluable for safety and 38 for efficacy. The overall combination chemotherapy objective response rate was 57.9% including complete responses (CR) in 4 (10.5%) patients, partial responses (PR) in 18 (47.4%) patients, stable disease (SD) in 11 (28.9%) patients, and progressive disease (PD) in 5 (13.2%) patients. Disease control rate (CR + PR + SD) was 86.8%. The median time to disease progression or TTP was 9.1 months. The main side effects were hematologic and gastrointestinal toxicities including grade 3-4 leukopenia in 5 patients (12.2%) and nausea and vomiting in 1 patient. **Conclusions** Capecitabine and docetaxel combination regimen has important antitumor activity in the treatment of anthracycline-resistant advanced breast cancer patients, with an acceptable safety profile in this setting, especially for older patients. It may be regarded as the salvage chemotherapy after anthracycline regimen has failed.

【Key words】 Capecitabine; Docetaxel; Advanced breast carcinoma; Anthracycline

乳腺癌系中国女性常见的恶性肿瘤,且近年来其发病率呈逐年上升趋势。含蒽环类药物的联合化疗一直是具有高危预后不良因素及晚期乳腺癌患者的一线治疗方案。随着蒽环类药物在乳腺癌新辅助治疗、术后辅助治疗和复发转移治疗的广泛使用,蒽环类耐药的乳腺癌患者也日益增多,并已成为临床治疗的难点。国内外研究证实卡培他滨或多西紫杉醇单独用药对蒽环类治疗失败的晚期转移性乳腺癌均有效。鉴于两者的作用机制不同、毒副作用无重叠、无交叉耐药及耐受性好的特点,本研究对两药联合治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌的疗效及安全性进行观察,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择

经病理或细胞学检查确诊为晚期乳腺癌,蒽环类药物辅助治疗后半年内复发转移或晚期乳腺癌应用蒽环类药物治疗无效者,年龄 18 ~ 75 岁;Karnofsky (KPS) 评分 ≥ 70 分,预计生存期超过 3 个月,近 1 个月内未接受抗肿瘤治疗,治疗前血象及心、肺、肝、肾功能正常,有可测量病灶。

1.2 治疗方法

卡培他滨 1000 ~ 1250 mg/m² 口服,每日 2 次,第 1 ~ 14 天;多西紫杉醇 60 ~ 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天或 30 ~ 37.5 mg/m²,静脉滴注,第 1、8 天;为预防过敏及体液潴留,于用药前 30 min 给予地塞米松 10 mg 静脉注射、苯海拉明 40 mg 肌肉注射;21 d 为 1 周期。每例至少治疗 2 周期后评价疗效。完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(paritital response, PR)或肿瘤稳定(stable disease, SD)者用至 4 周期以上。

1.3 疗效及毒性作用评价

疗效按 RECIST 标准分为:CR、PR、SD 和进展(progressive disease, PD)。有效率为(CR + PR)%,疾病控制率为(CR + PR + SD)%,肿瘤进展时间(time to progression, TTP)为化疗开始至病情进展的时间,生存期为化疗开始至死亡或末次随诊时间。毒性作用按 WHO 急性与亚急性标准毒性作用标准分为 0 ~ IV 度。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件包进行数据分析。分类资料采用百分率进行描述,组间差异比较采用 χ^2 检验,生存率统计采用 Kaplan-Meier 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

2001 年 9 月至 2005 年 5 月共入选病例 41 例。其中:3 例(1 例进行 1 个周期化疗后自行更换方案,2 例应用中药和 IL-2 治疗)与入选标准不符被剔除,仅观察毒性反应;38 例患者均完成 2 周期以上化疗并可评价疗效及不良反应。38 例患者均为女性,中位年龄 54 岁(29 ~ 72 岁);KPS 评分 70 ~ 80 分者 9 例,90 ~ 100 分者 29 例;绝经前 21 例,绝经后 17 例;ER 阳性 14 例,阴性 20 例,未测 4 例;HER-2 -/+ 19 例,HER-2 ++ 以上 12 例,未测 7 例;单纯癌 13 例,浸润性导管癌 18 例,硬癌 4 例,髓样癌 3 例;既往用含蒽环类一二个方案治疗者 24 例,曾用 3 个以上方案治疗者 14 例;曾用内分泌治疗者 12 例,未用内分泌治疗者 26 例;2 个以下部位转移者 29 例,3 个以上部位转移者 9 例;转移部位包括肺转移 19 例,肝转移 17 例,皮肤及软组织转移 11 例,骨转移 13 例,淋巴结转移 18 例,脑转移 3 例,胸膜转移 7 例。

2.2 近期疗效及随访结果

38 例患者共完成 157 周期化疗,中位治疗周期数 4(2 ~ 8)周期。CR 4 例(10.5%),PR 18 例(47.4%),SD 11 例(28.9%),PD 5 例(13.2%),总有效率为 57.9%,疾病控制率为 86.8%。近期疗效与相关影响因素见表 1。

表 1 38 例患者的近期疗效与相关影响因素

影响因素	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	有效率 /(%)	<i>P</i> 值
年龄 (岁)							
<54	23	3	10	6	4	56.5	0.832
≥54	15	1	8	5	1	60.0	
KPS 评分							
70 ~80	9	0	2	5	2	22.2	0.013
90 ~100	29	4	16	6	3	69.0	
月经状况							
绝经前	21	3	8	6	4	52.4	0.444
绝经后	17	1	10	5	1	64.7	
内分泌治疗							
曾用内分泌治疗	12	2	6	2	2	66.7	0.457
未用内分泌治疗	26	2	12	9	3	53.8	
化疗方案数目							
≤2	24	4	13	5	2	70.8	0.007
≥3	14	0	5	6	3	35.6	
转移部位							
肺	19	2	8	7	2	52.6	>0.05
肝	17	1	6	7	2	41.2	
其他部位	31	4	15	9	2	61.3	
转移部位数							
1 ~2	29	4	16	7	2	69.0	0.013
≥3	9	0	2	4	3	22.2	
ER 情况							
ER +	14	1	10	2	1	78.6	0.092
ER -	20	3	7	6	4	50.0	
未测	4	0	1	3	0	25.0	
HER-2 受体							
- / +	19	2	11	5	1	68.4	0.141
++以上	12	1	4	4	3	41.7	
未测	7	1	3	2	1	57.1	

随访至 2007 年 3 月,中位随访时间为 14.6 个月(5~49 个月),中位 TTP 9.1 个月(2~34 个月),中位生存期 18.4 个月(5~49 个月),1 年生存率 66.3%。

2.3 毒副反应

在 41 例患者中,最常见的毒副反应为骨髓抑制和胃肠道反应。贫血、白细胞减少和血小板减少主要为 I、II 度,III 度以上白细胞减少的发生率为 12.2%。恶心、呕吐的发生率为 31.7%,其中 III 度呕吐 1 例。4 例患者出现了

手足综合征,表现为掌跖部纹理加深、红肿伴痒痛、脱皮,其中1例出现双足趾甲脱落,无治疗相关性死亡。本组未见水钠潴留及过敏反应,其他不良反应轻微(表2)。

表2 卡培他滨和多西紫杉醇联合化疗的毒副反应
(n, %)

毒性反应	0 度	I + II 度	III + IV 度
血液学毒性			
贫血	25 (61.0)	16 (39.0)	0 (0)
白细胞减少	16 (39.0)	20 (48.8)	5 (12.2)
血小板减少	32 (78.0)	9 (22.0)	0 (0)
非血液学毒性			
恶心、呕吐	28 (68.3)	12 (29.3)	1 (2.4)
腹泻	33 (80.5)	8 (19.5)	0 (0)
黏膜炎	24 (58.5)	17 (41.5)	0 (0)
手足综合征	37 (90.2)	3 (7.3)	1 (2.4)
脱发	23 (56.1)	15 (36.6)	3 (7.3)
神经毒性	26 (63.4)	14 (34.1)	1 (2.4)
转氨酶升高	39 (95.1)	2 (4.9)	0 (0)
过敏反应	41 (100.0)	0 (0)	0 (0)
钠水潴留	41 (100.0)	0 (0)	0 (0)

3 讨论

在乳腺癌患者中,约30%淋巴结阴性和50%淋巴结阳性患者可能会在术后5~10年出现复发转移^[1]。国外报道晚期转移性乳腺癌患者的预后极差,5年生存率仅20%^[2]。联合化疗是肿瘤恶性度高和(或)激素受体阴性的转移性乳腺癌患者的主要治疗手段。蒽环类药物至今仍被认为是治疗晚期乳腺癌活性较高的药物之一,然而一旦耐药,则可用于二线治疗的新药较少,治疗面临困难。随着新药的不断问世,研究表明卡培他滨和多西紫杉醇单药对晚期乳腺癌具有明显疗效,且与蒽环类无交叉耐药,为治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌提供了新的途径。

卡培他滨(商品名为希罗达)是一种新型口服的肿瘤内激活的氟尿嘧啶类抗肿瘤药,主要经肝脏和肿瘤组织内胸苷磷酸化酶转化为抗肿瘤活性成分5-FU。正常组织中的胸苷磷酸化酶含量较低,使得5-FU在肿瘤组织中的浓度高于周围正常组织3.21倍,因此卡培他滨具有高选择性的肿瘤杀伤作用。另外,卡培他滨连续口服给药与静脉持续滴注5-FU化疗相似,简单方便,疗效提高,且毒副反应明显低于静脉化疗,因此可与骨髓抑制性化疗药物联合使用。卡培他滨对含蒽环类或紫杉醇化疗方案治疗失败的晚期转移性乳腺癌的疗效,已在多项大型多中心II期临床研究中得到证实,总体有效率为20%~40%^[3-6]。

多西紫杉醇是一种人工半合成的抗微管蛋白解聚药物,是目前治疗转移性乳腺癌最有效的单剂化疗药。作用机制与紫杉醇基本相似。体内外抗癌试验表明其作用是紫杉醇的 1.3 ~ 12 倍,且两者之间无完全交叉耐药^[7-8]。文献^[9-10]报道多西紫杉醇对蒽环类治疗失败的晚期乳腺癌的单药有效率可达 30% ~ 50%。

研究表明^[11-12],多西紫杉醇可通过细胞因子 IL-1 α 、TNF- α 和 IFN- γ 诱导胸苷磷酸化酶上调,提高卡培他滨的活性并发挥协同增效作用。由于两药作用机制截然不同,主要毒性反应无重叠,加之两药分别对晚期转移性乳腺癌有很强的治疗作用,因此从机理上表明卡培他滨和多西紫杉醇两药联合有可能成为治疗蒽环类耐药的晚期转移性乳腺癌的又一方案。本组研究初步显示:卡培他滨和多西紫杉醇联合治疗蒽环类治疗失败的晚期乳腺癌效果较好,有效率达 57.9%;86.8% 患者临床获益,明显优于文献报道的卡培他滨或多西紫杉醇单药治疗晚期乳腺癌的疗效,且可明显改善患者的生存获益,中位 TTP 9.1 个月,中位生存期 18.4 个月。本研究结果稍高于国外同类研究结果^[13],可能与入组患者中既往重度化疗和(或)多个部位转移患者的比例不同有关。此结果进一步证实了两药联合的协同增效作用。

本研究考虑患者的年龄、体质状态等一般状况存在着个体差异,在不影响疗效的前提下设定了卡培他滨和多西紫杉醇的治疗剂量范围。近期疗效与相关影响因素的分析显示,影响疗效的主要因素为患者的体质状态、既往治疗的程度及转移范围。KPS 评分 90 ~ 100 分者较 70 ~ 80 分者的疗效佳,有效率分别为 69.0% 和 22.2% ($P < 0.05$);既往重度治疗及 3 个以上部位发生转移者的疗效也明显降低($P < 0.05$)。其他因素对近期疗效无显著影响。

骨髓抑制和胃肠道反应是本研究中最常见的毒副反应。Ⅲ度以上白细胞减少的发生率为 12.2%,考虑与既往多疗程化疗后骨髓功能降低有关,给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)治疗后,患者均能完成治疗,未见蓄积性毒性。恶心、呕吐反应主要为 I、Ⅱ度。4 例患者出现手足综合征,系卡培他滨独特的副反应,停药或辅以维生素 B 族药物及营养神经治疗后症状消失。另外,本研究中 65 岁以上的老年患者共 6 例,均采用多西紫杉醇周方案给药,反应轻微,改善了患者的生活质量。

本研究结果表明,卡培他滨联合多西紫杉醇方案治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌疗效显著,耐受性良好,尤以多西紫杉醇周方案给药更适于年老体弱的患者。因此,卡培他滨联合多西紫杉醇不失为蒽环类治疗无效的晚期乳腺癌患者的有效解救治疗方案。

参考文献

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the random-

- ised trials. *Lancet*, 1998, 352:930 – 942.
- [2] Ellis M J, Hayes D F, Lippman M E. Treatment of metastatic breast cancer//Harris R, Lippman M E, Morrow M, *et al* . Diseases of the Breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:749 – 797.
- [3] 刘晓晴. 希罗达治疗复发转移乳腺癌的临床研究. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24:71 – 73.
- [4] Talbot D C, Moiseyenko V, Van Belle S, *et al* . Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer*, 2002, 86:1367 – 1372.
- [5] Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss Patience P C, *et al* . Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1227 – 1233.
- [6] Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, *et al* . Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane- pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2004, 40:536 – 542.
- [7] Volero V, Jones S E, Von Hoff D D, *et al* . A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16:3362 – 3368.
- [8] 欧阳周, 柴小立. 紫杉醇和多西紫杉醇在转移性乳腺癌化疗中的临床分析. *中华临床医学实践杂志*, 2006, 5:92 – 93.
- [9] 郝春芳, 江泽飞, 宋三泰. 紫杉特尔在乳腺癌化疗中的应用. *国外医学·肿瘤学分册*, 2003, 30:129 – 132.
- [10] Ahn J B, Shim K Y, Park J O, *et al* . The efficacy and safety of docetaxel in patients with anthracycline – pretreated metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Korean Cancer Assoc*, 2000, 32:235 – 243.
- [11] Eda H, Fujimoto K, Watanabe S, *et al* . Cytokines induce uridine phosphorylase in mouse colon 26 carcinoma cells and make the cells more susceptible to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Jpn J Cancer Res*, 1993, 84:341 – 347.
- [12] Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, *et al* . Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 1998, 4:1013 – 1019.
- [13] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, *et al* . Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline – pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*, 2002, 20:2812 – 2823.

(收稿日期:2007-10-09)

(本文编辑:罗承丽)