

· 论著 ·

卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗 蒽环类耐药晚期乳腺癌患者的生活 质量:3 期临床研究

杨雅岚 李青 张频 袁芃 马飞 蔡锐刚 罗扬
樊英 陈闪闪 李俏 徐兵河 王佳玉

【摘要】 目的 对比接受卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨方案治疗的蒽环类耐药晚期乳腺癌患者的生活质量差异。**方法** 本研究是一项前瞻性、开放性、单中心随机 3 期临床研究,纳入 2010 年 4 月至 2013 年 2 月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院接受多西他赛联合卡培他滨(TX)或长春瑞滨联合卡培他滨(NX)治疗的蒽环类耐药晚期乳腺癌患者 206 例,按治疗方案的不同分为 TX 组和 NX 组。TX 组患者在第 1 天静脉滴注多西他赛 75 mg/m^2 +口服卡培他滨 1 g/m^2 ,每天 2 次,第 1~14 天,每 3 周重复治疗;NX 组在第 1、8 天静脉滴注长春瑞滨 25 mg/m^2 +口服卡培他滨 1 g/m^2 ,每天 2 次,第 1~14 天,每 3 周重复治疗。治疗 6~8 个周期后,有效者继续卡培他滨维持治疗。共 98 例患者完成肿瘤患者生活质量评分表(QOL)及乳腺癌患者生活质量测定量表(FACT-B)评分,包括 TX 组 48 例和 NX 组 50 例。采用 t 检验分析 2 组患者治疗前后生活质量评分变化,率的比较采用 χ^2 检验,T 分期及 N 分期比较采用秩和检验。**结果** TX 组治疗前后 QOL 评分分别为 55.08 ± 4.64 、 52.58 ± 5.38 ,差异有统计学意义($t=4.417, P<0.001$);NX 组治疗前后评分分别为 53.22 ± 4.95 、 50.94 ± 5.29 ,差异有统计学意义($t=4.347, P<0.001$)。TX 组及 NX 组治疗前后 FACT-B 量表评分比较,差异均无统计学意义(95.94 ± 17.54 比 $93.13 \pm 16.65, t=1.826, P=0.074$; 94.28 ± 14.60 比 $91.40 \pm 12.96, t=1.956, P=0.056$)。TX 组及 NX 组晚期乳腺癌患者治疗前后生活质量评分差值比较,差异无统计学意义(QOL 量表: 2.50 ± 4.18 比 $2.42 \pm 3.83, t=0.099, P=0.921$; FACT-B 量表: 2.40 ± 10.45 比 $2.88 \pm 10.41, t=-0.230, P=0.819$)。QOL 量表评分显示:在食欲下降、疲乏、精神状态减退、睡眠受影响方面, TX 组和 NX 组比较,差异均有统计学意义[$58.33\% (28/48)$ 比 $36.00\% (18/50), \chi^2=4.904, P=0.027$; $54.17\% (26/48)$ 比 $34.00\% (17/50), \chi^2=4.045, P=0.044$; $33.33\% (16/48)$ 和 $16.00\% (8/50), \chi^2=3.979, P=0.046$; $31.25\% (15/48)$ 比 $14.00\% (7/50), \chi^2=4.186, P=0.041$]。FACT-B 量表评分显示:TX 组和 NX 组恶心者分别占 $52.08\% (28/48)$ 和 $22.00\% (11/50)$,差异有统计学意义($\chi^2=9.537, P=0.002$);表现疼痛症状的患者分别占 $29.17\% (14/48)$ 和 $40.00\% (20/50)$,差异无统计学意义($\chi^2=1.269, P=0.260$)。根据治疗后疗效评估,有效组共 78 例,无效组 20 例,2 组患者治疗前后生活质量评分差值比较,差异均无统计学意义(QOL 量表: 2.32 ± 4.05 比 $3.00 \pm 3.74, t=-0.679, P=0.499$; FACT-B 量表: 1.90 ± 10.84 比 $5.55 \pm 7.90, t=-1.411, P=0.161$)。有效组中,发生手足综合征和未发生手足综合征患者间治疗前后生活质量评分差值比较,差异无统计学意义(QOL 量表: 1.50 ± 4.37 比 $2.53 \pm 3.98, t=-0.907, P=0.367$; FACT-B 量表: 0.25 ± 7.52 比 $2.32 \pm 11.56, t=-0.679, P=0.499$)。无效组 20 例患者中无一例出现手足综合征。**结论** TX 和 NX 方案化疗对患者生活质量影响不大,化疗疗效及手足综合征对患者生活质量的影响不显著。

【关键词】 乳腺肿瘤; 生活质量; 卡培他滨; 多西他赛; 长春瑞滨

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Quality of life in anthracycline-resistant advanced breast cancer patients treated by capecitabine combined with docetaxel versus vinorelbine: a phase 3 randomized trial

Yang Yalan, Li Qing, Zhang Pin, Yuan Peng, Ma Fei, Cai Ruigang, Luo Yang, Fan Ying, Chen Shanshan, Li Qiao, Xu Binghe, Wang Jiayu. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang Jiayu, Email: wangjiayu8778@sina.com

[Abstract] Objective To compare the effect of different regimens (capecitabine plus docetaxel *vs* capecitabine plus vinorelbine) on the quality of life in anthracycline-resistant advanced breast cancer patients.

Methods This was a prospective, open, single-centered, phase 3 randomized trial, including 206 anthracycline-resistant advanced breast cancer patients in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. They were treated by different regimens of chemotherapy (capecitabine plus docetaxel *vs* capecitabine plus vinorelbine) and divided into two groups accordingly: TX group received intravenous infusion of 75 mg/m² docetaxel on day 1 and 1 g/m² capecitabine twice per day on days 1–14, every 3 weeks; NX group received 25 mg/m² vinorelbine on days 1 and 8 and 1 g/m² capecitabine twice per day, on days 1–14, every 3 weeks. After the treatment of 6–8 cycles, the patients with clinical response continued the maintenance treatment of capecitabine. Totally 98 patients were evaluated by quality of life (QOL) scale and functional assessment of cancer therapy-breast cancer (FACT-B), including 48 patients in TX group and 50 patients in NX group. Using *t* test, QOL and FACT-B scores in two groups were compared before and after treatment. χ^2 test was used to compare the number of cases. The rank sum test was used to analyze the rank data. **Results** In TX group, QOL score was 55.08±4.64 and 52.58±5.38 before and after chemotherapy, indicating a significant difference ($t=4.417, P<0.001$). In NX group, QOL score was 53.22±4.95 and 50.94±5.29 before and after treatment, indicating a significant difference ($t=4.347, P<0.001$). FACT-B scores showed no significant difference before and after treatment in TX group and NX group (95.94±17.54 *vs* 93.13±16.65, $t=1.826, P=0.074$, 94.28±14.60 *vs* 91.40±12.96, $t=1.956, P=0.056$). The score gap before and after treatment presented no significant difference between TX group and NX group (QOL: 2.50±4.18 *vs* 2.42±3.83, $t=0.099, P=0.921$; FACT-B: 2.40±10.45 *vs* 2.88±10.41, $t=-0.230, P=0.819$). According to QOL scores, the patients showed significant differences in the loss of appetite, fatigue, decreased mental status and affected sleep between TX and NX groups [58.33% (28/48) *vs* 36.00% (18/50), $\chi^2=4.904, P=0.027$; 54.17% (26/48) *vs* 34.00% (17/50), $\chi^2=4.045, P=0.044$; 33.33% (16/48) *vs* 16.00% (8/50), $\chi^2=3.979, P=0.046$; 31.25% (15/48) *vs* 14.00% (7/50), $\chi^2=4.186, P=0.041$). FACT-B scores showed that the proportion of nausea patients was 52.08% (28/48) in TX group and 22.00% (11/50) in NX group, indicating a significant difference ($\chi^2=9.537, P=0.002$); the proportion of patients with pain symptom was 29.17% (14/48) in TX group and 40.00% (20/50) in NX group, indicating no significant difference ($\chi^2=1.269, P=0.260$). According to the treatment outcome, 78 patients showed clinical response, the chemotherapy was ineffective in 20 patients and there was no significant difference in life quality between two groups (QOL: 2.32±4.05 *vs* 3.00±3.74, $t=-0.679, P=0.499$; FACT-B: 1.90±10.84 *vs* 5.55±7.90, $t=-1.411, P=0.161$). In 78 patients with clinical response, there was no significant difference between the patients with hand-foot syndrome and the patients without (QOL: 1.50±4.37 *vs* 2.53±3.98, $t=-0.907, P=0.367$; FACT-B: 0.25±7.52 *vs* 2.32±11.56, $t=-0.679, P=0.499$). None had hand-foot syndrome in 20 patients with no clinical response. **Conclusions** TX and NX regimens of chemotherapy may have little influence on life quality of advanced breast cancer patients. The chemotherapy efficacy and the occurrence of hand-foot syndrome produce no remarkable effect on life quality of patients.

[Key words] Breast neoplasms; Quality of life; Capecitabine; Docetaxel; Vinorelbine

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其中约 20%~30% 的患者属于晚期^[1]。化疗、内分泌治疗和靶向治疗等是主要治疗手段^[2-3]。目前常用的一线化疗方案是蒽环类和紫杉类联合化疗;一线化疗后病情进展,可选的药物有长春瑞滨、卡培他滨等^[2, 4]。中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院开展的一项

3 期临床研究对比了多西他赛联合卡培他滨(docetaxel + capecitabine, TX)和长春瑞滨联合卡培他滨(vinorelbine + capecitabine, NX)二线治疗蒽环类耐药局部晚期或转移性乳腺癌的疗效,研究发现在蒽环类和紫杉类继发性耐药的患者的患者中, TX 方案的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和肿

瘤缓解持续时间均优于 NX 方案,两方案耐受性均较好,但 TX 方案手足综合征的发生率略高(47.12% 比 16.66%, $P<0.001$)^[5]。本研究同时应用肿瘤患者生活质量评分表(quality of life, QOL)^[6]及乳腺癌患者生活质量测定量表(functional assessment of cancer therapy-breast cancer, FACT-B)^[7]评估上述治疗前后患者生活质量的差异,以明确不同治疗方案对患者生活质量的影响,进一步指导临床诊疗。

资料与方法

一、研究对象

本研究是一项前瞻性、开放性、单中心、3 期随机临床研究。选取 2010 年 4 月至 2013 年 2 月在本院治疗的经病理学证实的侵袭性、不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者共 206 例。入组标准:(1)经病理学证实的局部晚期或转移性乳腺癌患者;(2)接受过含蒽环类的方案系统性化疗后疾病进展;(3)既往未行曲妥珠单抗克隆抗体靶向治疗;(4)至少具有一个可测量病灶;(5)骨髓、肝、肾功能耐受化疗。排除标准包括:(1)妊娠或哺乳期女性;(2)4 周内曾行抗肿瘤治疗者;(3)无法控制的第三间隙积液;(4)既往抗肿瘤治疗不良反应未恢复者;(5)重要器官功能无法耐受化疗。该研究由本院医学伦理审查委员会批准,所有患者在进行研究相关操作前均签署了知情同意书。

将 206 例患者通过计算机随机序列分为 TX 组或 NX 组,其中 TX 组 104 例,在第 1 天静脉滴注多西他赛 75 mg/m^2 +口服卡培他滨 1 g/m^2 ,每天 2 次,第 1~14 天,每 3 周重复治疗;NX 组 102 例,在第 1、8 天静脉滴注长春瑞滨 25 mg/m^2 +口服卡培他滨 1 g/m^2 ,每天 2 次,第 1~14 天,每 3 周重复治疗。治疗 6~8 个周期后,有效患者继续卡培他滨治疗。治疗后自愿参加生活质量调查的患者共 105 例。

二、研究方法^[5]

所有同意参加本研究的患者在治疗前均签署“调查知情同意书”和填写 QOL 及 FACT-B 量表,结束治疗后通过门诊或病房再次填写量表。共发放量表 105 份,失访及不合格问卷 7 例。有 98 例患者均完成治疗前后的 QOL 和 FACT-B 量表(TX 组 48 例, NX 组 50 例)。

统计所有参与本研究的 QOL 及 FACT-B 量表得分:在 TX 和 NX 2 个治疗组的患者中,对 QOL 量表和 FACT-B 量表分别统计各项累加总分。其中, QOL 量表每项分为 5 个等级,分别计为 1~5 分,生

活质量越好,单项得分越高,直接以各项实际得分相加得到总分,患者总分高低与生活质量呈正相关^[6]。FACT-B 量表每项分为 5 个等级:一点也不(0 分)、有一点(1 分)、有些(2 分)、相当(3 分)、非常(4 分),正向条目直接计 0~4 分,逆向条目(即回答选项的数值越大,生命质量越差)则反向计分,即“一点也不”计 4 分,“有一点”计 3 分,以此类推^[7]。如此各条目相加所得的总分与生活质量呈正相关。

比较 TX 组与 NX 组的临床基本特征、治疗前生活质量评分;2 组内各自比较治疗前后患者生活质量评分;2 组间比较不同方案治疗前后生活质量评分的差值;比较 2 组各条目评分下降的患者占该组总患者数百分比。

根据治疗疗效,将所有参加生活质量评估的患者(包括接受 TX 或 NX 方案化疗的患者)重新分为有效组和无效组,治疗后疗效评估为完全缓解、部分缓解及病情稳定的患者为有效,治疗后病情进展的患者为无效,比较 2 组患者生活质量评分。在有效组患者中,比较发生手足综合征患者和不发生手足综合征患者的生活质量。

三、统计学分析

数据分析使用 SPSS 19.0 软件。量表得分为计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验比较两组评分差异,并用配对 t 检验对治疗前后同一组患者的生活质量评分进行比较。2 组治疗前临床特征、各条目评分下降的患者例数为计数资料,采用 χ^2 检验比较, T 分期、 N 分期数据为等级资料,采用秩和检验。 $P<0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、治疗前 2 组患者一般情况比较

所有患者均为女性, TX 组中位年龄为 52 岁(32~68 岁), NX 组中位年龄为 52 岁(36~68 岁), 差异无统计学意义($t=-1.213$, $P=0.225$)。其他临床特征比较见表 1, 2 组差异均无统计学意义, 基线资料具有可比性。治疗前 2 组患者的生活质量评分, 差异无统计学意义(QOL: $t=1.921$, $P=0.058$; FACT-B: $t=0.509$, $P=0.612$) (表 2)。

二、不同治疗方案前后患者生活质量比较

2 组在治疗后 QOL 评分均有下降, 前后差异有统计学意义(TX 组 $t=4.417$, $P<0.001$; NX 组 $t=4.347$, $P<0.001$); 但 FACT-B 评分前后变化差异无统计学意义(TX 组 $t=1.826$, $P=0.074$; NX 组 $t=1.956$, $P=0.056$) (表 3)。2 组间治疗前后 QOL 和 FACT-B 评分差值比较, 差异无统计学意义, 具体数据见表 4。

表 1 2 组晚期乳腺癌患者治疗前临床特征比较[例(%)]

变量	TX 组(n=48)	NX 组(n=50)	检验值	P 值
绝经状态				
绝经前	17(35.42)	19(38.00)	$\chi^2=0.791$	0.070
绝经后	31(64.58)	31(62.00)	$\chi^2=0.791$	0.070
既往化疗用药				
蒽环类	40(83.33)	38(76.00)	$\chi^2=0.368$	0.811
紫杉类	32(66.67)	35(70.00)	$\chi^2=0.723$	0.126
T 分期				
T ₀	2(4.17)	4(8.00)		
T ₁	10(20.83)	9(18.00)		
T ₂	18(37.50)	17(34.00)	$Z=-0.157$	0.876
T ₃	6(12.50)	8(16.00)		
T ₄	5(10.42)	6(12.00)		
N 分期				
N ₀	13(27.08)	10(20.00)		
N ₁	12(25.00)	11(22.00)	$Z=-0.948$	0.343
N ₂	10(20.83)	13(26.00)		
N ₃	8(16.67)	10(20.00)		
转移部位				
内脏	32(66.67)	29(58.00)	$\chi^2=0.376$	0.783
非内脏	16(33.33)	21(42.00)	$\chi^2=0.376$	0.783

注:TX 组是多西他赛+卡培他滨组;NX 组是长春瑞滨+卡培他滨组

表 2 2 组晚期乳腺癌患者治疗前生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QOL	FACT-B
TX 组	48	55.08±4.64	95.94±17.54
NX 组	50	53.22±4.95	94.28±14.60
t 值		1.921	0.509
P 值		0.058	0.612

注:TX 组是多西他赛+卡培他滨组;NX 组是长春瑞滨+卡培他滨组;
QOL 指生活质量评分表;FACT-B 指乳腺癌患者生活质量测定量表**表 3** 2 组晚期乳腺癌患者治疗前后患者生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	量表	治疗前	治疗后	t 值	P 值
TX 组	QOL	55.08±4.64	52.58±5.38	4.147	<0.001
	FACT-B	95.94±17.54	93.13±16.65	1.826	0.074
NX 组	QOL	53.22±4.95	50.94±5.29	4.347	<0.001
	FACT-B	94.28±14.60	91.40±12.96	1.956	0.056

注:TX 组是多西他赛+卡培他滨组;NX 组是长春瑞滨+卡培他滨组;
QOL 指生活质量评分表;FACT-B 指乳腺癌患者生活质量测定量表

三、各条目评分下降的患者百分比

按 QOL 量表统计各条目评分下降的患者例数见表 5。2 组评分下降的主要项目内容基本相似。占比较高的条目如下:TX 组和 NX 组食欲下降者分

别占 58.33%(28/48)和 36.00%(18/50),差异有统计学意义($\chi^2=4.904, P=0.027$);疲乏者分别占 54.17%(26/48)和 34.00%(17/50),差异有统计学意义($\chi^2=4.045, P=0.044$);精神状态减退者分别占 33.33%(16/48)和 16.00%(8/50),差异有统计学意义($\chi^2=3.979, P=0.046$);睡眠受影响者分别占 31.25%(15/48)和 14.00%(7/50),差异有统计学意义($\chi^2=4.186, P=0.041$);疼痛患者分别占 35.42%(17/48)和 20.00%(10/50),差异无统计学意义($\chi^2=2.916, P=0.088$);发生不良反应者分别占 35.42%(17/48)和 22.00%(11/50),差异无统计学意义($\chi^2=2.160, P=0.142$)。

表 4 2 组晚期乳腺癌患者治疗前后生活质量评分差值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QOL	FACT-B
TX 组	48	2.50±4.18	2.40±10.45
NX 组	50	2.42±3.83	2.88±10.41
t 值		0.099	-0.230
P 值		0.921	0.819

注:TX 组是多西他赛+卡培他滨组;NX 组是长春瑞滨+卡培他滨组;
QOL 指生活质量评分表;FACT-B 指乳腺癌患者生活质量测定量表**表 5** 2 组晚期乳腺癌患者治疗后 QOL 量表各条目评分下降情况[例(%)]

项目	TX 组(n=48)	NX 组(n=50)	χ^2 值	P 值
食欲	28(58.33%)	18(36.00%)	4.904	0.027
精神	16(33.33%)	8(16.00%)	3.979	0.046
睡眠	15(31.25%)	7(14.00%)	4.186	0.041
疲乏	26(54.17%)	17(34.00%)	4.045	0.044
疼痛	17(35.42%)	10(20.00%)	2.916	0.088
家庭、同事理解配合	2(4.17%)	0(0.00%)	0.553	0.457
自身对癌症认识	3(6.25%)	6(12.00%)	0.404	0.525
对治疗态度	1(2.08%)	8(16.00%)	4.141	0.042
日常生活	14(29.17%)	7(14.00%)	3.346	0.067
治疗的不良反应	17(35.42%)	11(22.00%)	2.160	0.142
面部表情	5(10.42%)	10(20.00%)	1.735	0.188

注:TX 组是多西他赛+卡培他滨组;NX 组是长春瑞滨+卡培他滨组;
QOL 指生活质量评分表

FACT-B 量表统计各条目评分下降的患者例数见表 6。生理反应方面,TX 组和 NX 组恶心者分别占 52.08%(25/48)和 22.00%(11/50),差异有统计学意义($\chi^2=9.537, P=0.002$);有治疗不良反应者分别占 62.50%(30/48)和 40.00%(20/50),差异有统计学意义($\chi^2=4.961, P=0.026$)。表现疼痛症状的患者分别占 29.17%(14/48)和 40.00%(20/

50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.269, P = 0.260$); 精力不济者分别占 33.33% (16/48) 和 34.00% (17/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.005, P = 0.944$); 睡眠受影响者分别占 31.25% (15/48) 和 16.00% (8/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.171, P = 0.075$)。对疾病的态度方面, TX 组和 NX 组有疾病感的患者分别占 37.50% (18/48) 和 16.00% (8/50), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.808, P = 0.016$); 对疾病态度向积极转变的比例分别为 2.08% (1/48) 和 26.00% (13/50), 差异有统计学意义($\chi^2 = 11.440, P = 0.001$)。

工作方面, TX 组和 NX 组工作能力下降的比例分别为 37.5% (18/48) 和 28.00% (14/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.005, P = 0.316$); 工作成就感下降的比例分别为 6.25% (3/48) 和 20.00% (10/50), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.024, P = 0.045$)。社会支持方面, TX 组和 NX 组无法满足家庭需要的比例分别为 27.08% (13/48) 和 32.00% (16/50), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.284, P = 0.594$); 朋友关系良好比例分别为 4.17% (2/48) 和 18.00% (9/50), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.703, P = 0.030$)。

表 6 应用 FACT-B 量表比较 2 组晚期乳腺癌患者治疗后各条目评分下降的情况[例(%)]

项目	TX 组(n=48)	NX 组(n=50)	χ^2 值	P 值
我精力不济	16(33.33)	17(34.00)	0.005	0.944
我感到恶心	25(52.08)	11(22.00)	9.537	0.002
无法满足家庭需要	13(27.08)	16(32.00)	0.284	0.594
我感到疼痛	14(29.17)	20(40.00)	1.269	0.260
治疗的不良反应让我觉得不舒服	30(62.50)	20(40.00)	4.961	0.026
我觉得病了	18(37.50)	8(16.00)	5.808	0.016
我不得不卧床	3(6.25)	6(12.00)	0.404	0.525
我和朋友们很接近	2(4.17)	9(18.00)	4.703	0.030
我在感情上得到家人支持	8(16.67)	5(10.00)	0.946	0.331
我得到朋友支持	8(16.67)	8(16.00)	0.008	0.929
家人能正视患病事实	2(4.17)	5(10.00)	0.531	0.466
我高兴和家人谈论病情	2(4.17)	3(6.00)	0.000	1.000
我与主要支持者关系	5(10.42)	6(12.00)	0.062	0.804
我感到悲伤	3(6.25)	8(16.00)	2.336	0.126
我为自己对待疾病的态度感到自豪	4(8.33)	6(12.00)	0.071	0.790
与疾病抗争中越来越失望	10(20.83)	1(2.00)	8.717	0.003
我感到紧张	9(18.75)	4(8.00)	2.460	0.117
我担心可能会去世	5(10.42)	5(10.00)	0.000	1.000
我担心自己的病情会更糟	8(16.67)	7(14.00)	0.134	0.714
我能够工作(包括家里的工作)	18(37.50)	14(28.00)	1.005	0.316
我的工作令我成就感	3(6.25)	10(20.00)	4.024	0.045
我能够享受生活	5(10.42)	14(28.00)	4.845	0.028
我已能面对自己的疾病	1(2.08)	13(26.00)	11.440	0.001
我睡得很好	15(31.25)	8(16.00)	3.171	0.075
我在享受过去常做的娱乐活动	5(10.42)	14(28.00)	4.845	0.028
我对现在的生活质量感到满意	6(12.50)	7(14.00)	0.048	0.827
我一直气促	7(14.58)	7(14.00)	0.070	0.934
(由于疾病)我在意自己的穿着打扮	5(10.42)	4(8.00)	0.004	0.949
我的一只或两只胳膊肿胀或无力	9(18.75)	10(20.00)	0.024	0.876
我感到在性方面有吸引力	2(4.17)	2(4.00)	0.000	1.000
脱发使我烦恼	11(22.92)	3(6.00)	5.723	0.017
我担心家里人会得和我一样的疾病	2(4.17)	5(10.00)	0.531	0.466
我担心紧张对我的疾病造成的影响	5(10.42)	7(14.00)	0.293	0.589
体重的变化使我烦恼	3(6.25)	6(12.00)	0.404	0.525

注: FACT-B 指乳腺癌生活质量测定量表

四、治疗有效与无效者生活质量变化

根据治疗后疗效评估结果,将所有患者分为有效组和无效组,有效组共 78 例,无效组 20 例。有效组和无效组患者治疗前后 QOL 和 FACT-B 量表评分差值比较,差异均无统计学意义(QOL: $t = -0.679, P = 0.499$; FACT-B: $t = -1.411, P = 0.161$, 表 7)。

表 7 有效组和无效组患者治疗前后生活质量评分差值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QOL	FACT-B
有效组	16	2.32±4.05	1.90±10.84
无效组	62	3.00±3.74	5.55±7.90
t 值		-0.679	-1.411
P 值		0.499	0.161

五、手足综合征对生活质量的影響

有效组 78 例患者中,出现手足综合征的患者有 16 例,有效且未出现手足综合征的有 62 例,有手足综合征的患者与无手足综合征的患者比较,其治疗前后生活质量评分差值的差异无统计学意义(QOL: $t = -0.907, P = 0.367$; FACT-B: $t = -0.679, P = 0.499$, 表 8)。无效组 20 例患者中无一例发生手足综合征。

表 8 有效组患者中有和无手足综合征治疗前后评分差值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	QOL	FACT-B
有手足综合征	16	1.50±4.37	0.25±7.52
无手足综合征	62	2.53±3.98	2.32±11.56
t 值		-0.907	-0.679
P 值		0.367	0.499

讨 论

在局部晚期或转移性乳腺癌患者治疗的过程中,首先被关注的往往是疗效,但对于治疗给患者造成生活质量的影响也应给予充分关注。晚期乳腺癌患者治疗的目的不仅是延长生存时间,还要提高生活质量。在卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗蒽环类耐药性局部晚期或转移性乳腺癌的 3 期临床研究^[5]中,笔者对部分患者的生活质量进行了统计分析,完善了该研究对于患者生活质量方面的评价。

本研究发现, QOL 量表显示,治疗后 TX 组和 NX 组患者各自生活质量有所下降,但 FACT-B 量表却显示 2 组患者各自生活质量较治疗前差异无统计

学意义,2 个量表评估结果不一致。具体分析 2 组晚期乳腺癌患者治疗后各条目评分下降的患者百分比,发现 TX 组的生理状态评分下降更明显,包括食欲减退/恶心,而 NX 组心理状态评分下降更显著。但 2 个量表均显示治疗前后 2 组患者生活质量评分差值差异无统计学意义。此外,抗肿瘤治疗疗效的差异,并未带来生活质量上的明显差别。在抗肿瘤治疗有效的患者中,发生手足综合征的患者生活质量并无明显下降。

长期的临床实践表明,化疗可引起恶心、呕吐、食欲减退、乏力等多种不适,导致患者生活质量下降^[8-9]。尤其食欲减退方面,除主观上的不适感外,也会引起食物摄入减少、营养状况不良等,导致患者对后续治疗难以耐受,加重其他不良反应^[9]。目前,5-羟色胺受体拮抗剂、糖皮质激素、神经肽-1 受体拮抗剂等的应用明显减轻了化疗引起的胃肠道反应^[10]。在本研究中,食欲减退、恶心、呕吐等胃肠道反应仍然有较高的发生率,一方面说明化疗相关胃肠道反应的处理仍有待提高;另一方面,部分患者的止吐措施可能不够充分,可通过个体化合理应用及开发新的止吐药物进一步改善患者的生活质量。除化疗相关不良反应外,癌症引起的疼痛也是导致患者生活质量下降的重要原因,自癌症三阶梯止痛原则提出及广泛应用后,部分患者的疼痛已得到较好的控制^[11]。化疗的不良反应虽多,但和改善生活质量并非完全对立,部分患者通过化疗肿瘤缓解后也可获得生活质量的提高。

本研究中 QOL 和 FACT-B 2 个量表评估结果的不一致可能是由 2 个量表的项目设置重点不同所导致。量表项目大体可分为生理状况、心理状况及社会支持 3 个部分。QOL 量表中 3 个部分的比例分别为:生理(58.3%)、心理(25.0%)、社会支持(16.7%);FACT-B 量表中 3 个部分的比例分别为:生理(38.9%)、心理(41.7%)、社会支持(19.4%)^[12-13]。由此可见,QOL 量表更侧重对患者的生理状况进行评估,FACT-B 量表中心理状况和社会支持部分占的比例更大。通常,经过化疗后,患者生理状况会有一定程度的下降,治疗后 QOL 评分的下降与此相符;但在治疗过程中,通过心理辅导、疾病宣教以及抗抑郁等药物的使用,提高了患者对疾病的认识和接受程度,增强了对抗疾病的信心,改善了焦虑、抑郁、失眠等症状,家庭和社会支持更为完善,因此在侧重心理和社会支持的 FACT-B 量表中,治疗前后的总评分差异更小,不具有统计学意义。2 个量表各有侧重,不应简单地定论哪个量表更优,应通过 2 个量表的综合评分认识到为了有效提高患

者的生活质量,除了要尽量减轻其生理上的痛苦,也应重视心理方面的辅助治疗,以及良好的家庭和社会支持系统的建立。

TX 组和 NX 组各条目评分下降的患者百分比分析显示, TX 组的生理状态评分下降更明显, 而 NX 组患者心理状态评分下降更显著。TX 和 NX 2 种方案对患者生活质量的总体影响差别不大, 但在治疗过程中, 若患者能保持良好的心理状态, 即使生理性不良反应发生率略高, 也不会使患者生活质量明显下降。结合二线卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗蒽环类耐药转移性乳腺癌的 3 期临床研究的主要结果^[5], TX 组的 PFS 和肿瘤缓解持续时间略优于 NX 组。因此, 虽然 2 种方案对生活质量影响相似, 但 TX 方案疗效可能略优于 NX 方案。

手足综合征是一种特殊的化疗不良反应, 主要为手掌和脚掌皮肤发红、肿胀、刺痛、灼热感、触痛及皮疹, 并且有行走和抓物困难, 但其发病机制尚不十分明确^[14]。本研究涉及的卡培他滨、多西他赛、长春瑞滨均有引起手足综合征的报道, 其中应用卡培他滨的患者手足综合征发生率最高, 在 50% 左右, 并呈剂量依赖性^[14-15], 少数患者因发生Ⅲ度及以上手足综合征而停药^[5]。就参与本研究的 98 例患者而言, 发生手足综合征的患者共 16 例(均在有效组), 发生率为 16.3%, 这些患者生活质量较未发生手足综合征患者无明显下降。本研究的局限性在于通常在 4~8 个周期 TX 或 NX 方案化疗后填写量表, 而在实际临床治疗过程中, 不乏有在化疗有效后长期卡培他滨单药维持治疗的患者, 少数患者甚至连续口服卡培他滨 1~2 年后才出现病情进展。对这部分患者, 若能在长期卡培他滨单药维持治疗直至进展时再次进行 QOL 和 FACT-B 量表的评估, 对分析治疗方案有效与否、手足综合征和患者长期生活质量之间的关系将更有助益, 从而进一步明确治疗有效但发生手足综合征等不良反应的患者, 在肿瘤长期缓解后生活质量有无明显下降。

综上所述, TX 方案疗效上略优于 NX 方案^[5], 但 2 种方案对患者生活质量的总体影响不大, 耐受性较好。对需要长期服用卡培他滨的有效组患者, 生活质量也未受到重大不良影响。以上 2 种方案均为蒽环类耐药晚期乳腺癌患者可靠的二线治疗方案。本研究重点探讨了化疗对患者生活质量的影响, 为今后临床应用 TX 和 NX 方案提供了一定数据支持。在此后的抗肿瘤治疗中, 应重视对患者生活质量的评估, 推动抗肿瘤治疗相关生活质量系统化、

规范化评价体系的形成。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] Diaby V, Tawk R, Sanogo V, et al. A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(1):27-40.
- [3] 王佳玉, 徐兵河. 2014 年《美国临床肿瘤学会临床实践指南: HER-2 阳性晚期乳腺癌系统治疗》解读 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(5):301-305.
- [4] Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1053-1061.
- [5] Wang J, Xu B, Yuan P, et al. Capecitabine combined with docetaxel versus vinorelbine followed by capecitabine maintenance medication for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: phase 3 randomized trial [J]. *Cancer*, 2015, 121(19):3412-3421.
- [6] 孙燕. 癌症疼痛的综合治疗 [J]. *实用肿瘤杂志*, 1992, 7(2): 119-121.
- [7] 万崇华, 张冬梅, 汤学良. 乳腺癌患者生命质量测定量表 FACT-B 中文版介绍 [J]. *中国肿瘤*, 2002, 11(6):318-320.
- [8] Albusoul RM, Berger AM, Gay CL, et al. Symptom clusters change over time in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2017, 53(5):880-886.
- [9] Tachi T, Teramachi H, Tanaka K, et al. The impact of outpatient chemotherapy-related adverse events on the quality of life of breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124169.
- [10] Jandard V, Guillaudin M, Bédrossian S, et al. Results and lessons of an innovating chemotherapy-induced nausea and vomiting management strategy [J]. *Bull Cancer*, 2013, 100(9):799-810.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain, V1. 2010 [EB/OL]. [2017-03-08]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf.
- [12] Ng R, Lee CF, Wong NS, et al. Measurement properties of the English and Chinese versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) in Asian breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2):619-625.
- [13] Nguyen J, Popovic M, Chow E, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review [J]. *J Comp Eff Res*, 2015, 4(2):157-166.
- [14] Lin E, Morris JS, Ayers GD, et al. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2002, 16(12 Suppl 14):31-37.
- [15] Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, et al. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(1):3-10.

(收稿日期:2017-03-09)