

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2010. 01. 024

• 临床应用 •

吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌临床疗效分析

董宁宁,王明玉,张 琼

Analysis on Clinical Efficacy of Gemcitabine Combined with Capecitabine for Patients with Anthracycline- and Taxane-refractory Metastatic Breast Cancer

DONG Ning-ning, WANG Ming-yu, ZHANG Qiong

Department of Internal Medicine, Shandong Tumor Hospital and Institute, Ji'nan 250117, China

Corresponding Author: WANG Ming-yu, E-mail:lmwmy@163.com

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and tolerability of gemcitabine combined with capecitabine for patients with anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer (ATRMBC). **Methods** Thirty-seven ATRMBC patients were given intravenous gemcitabine 1 000 mg/m² on the day 1 and 8, and oral capecitabine 1 000 mg/m² twice daily on the day 1~14 every 3 weeks. **Results** Thirty-seven patients completed 155 cycles of chemotherapy with a median number of 4 cycles per patient. One patient (2.7%) achieved a complete response, and 14 patients (37.9%) had a partial response, with an overall objective response rate of 40.6% (95% confidence interval: 24.8%~56.4%). Stable disease was documented in 13 patients (35.1%) while progressive disease occurred in 9 patients (24.3%). After average follow-up of 14.8 months, the median time to progression was 7.3 months (95% confidence interval: 6.2~8.4 months), and median overall survival time was 15.6 months (95% confidence interval: 12.6~18.6 months). **Conclusion** The triweekly combined chemotherapy of gemcitabine with capecitabine is effective for ATRMBC patients. The hematologic and non-hematologic toxicities are well-tolerated.

Key words: Breast cancer; Gemcitabine; Capecitabine; Drug resistance

摘 要:目的 观察吉西他滨(Gemcitabine, GEM)联合卡培他滨(Capecitabine, CAP)治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌(anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer, ATRMBC)患者的疗效和不良反应。**方法** 37例 ATRMBC 患者,采用吉西他滨联合卡培他滨方案化疗:吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注,第 1、8 天;卡培他滨 1 000 mg/m² 口服,每日两次,第 1~14 天;每 3 周为 1 周期。**结果** 37 例患者共完成 155 周期化疗,中位化疗周期数为 4 周期。完全缓解 1 例(2.7%),部分缓解 14 例(37.9%),稳定 13 例(35.1%),进展 9 例(24.3%);客观有效率 40.6%(95% CI 24.8~56.4);临床获益率 64.9%(95% CI:49.5~80.3);平均随访 14.8 月,中位疾病进展时间 7.3 月(95% CI 6.2~8.4),中位生存期 15.6 月(95% CI 12.6~18.6)。**结论** 吉西他滨联合卡培他滨是治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌的有效方案,其血液学和非血液学毒性能够耐受。

关键词: 乳腺肿瘤;吉西他滨;卡培他滨;药物耐受性

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)01-0088-03

0 引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,随着蒽环类和紫杉类药物在乳腺癌治疗中的应用,乳腺癌的治疗有了长足的进步,如何治疗对这两类药物耐药的晚期乳腺癌成为临床医师面临的难题。多个临

床研究表明吉西他滨(Gemcitabine, GEM)联合卡培他滨(Capecitabine, CAP)对蒽环类和紫杉类药物耐药的乳腺癌都有较好的疗效^[1-3]。本研究回顾性分析我院用吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌 37 例,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究。收集山东省肿瘤防治研

收稿日期:2008-10-20;修回日期:2008-11-03
作者单位:250017 济南,山东省肿瘤防治研究院内一科
通信作者:王明玉, E-mail: lmwmy@163.com
作者简介:董宁宁(1983-),女,硕士在读,主要从事肿瘤化疗研究

究院 2003 年 6 月~2005 年 12 月收治的女性乳腺癌病人 37 例,年龄 29~77 岁,中位年龄 56 岁;绝经前后的患者分别为 12 例(32.4%)和 25 例(67.6%);雌激素受体阳性、阴性、受体情况未知分别为 19 例(51.4%)、14 例(37.8%)和 4 例(10.8%);免疫组织化学检测 Her-2 阳性 15 例(40.5%),Her-2 阴性 18 例(48.7%),未知 4 例(10.8%);病理类型为导管癌 25 例(67.6%),小叶癌 9 例(24.3%),其他类型 3 例(8.1%);有单个和多个转移部位的患者分别为 10 例(27.0%)和 27 例(73.0%)。入选标准:经组织病理学或细胞学检查确诊的转移性乳腺癌患者,年龄 ≥ 18 岁;既往化疗未用过吉西他滨和卡培他滨;预计生存期 >3 月;KPS ≥ 70 分;血常规、肝肾功能、心电图在正常范围;有客观可评价的病灶;距末次化疗时间 ≥ 4 周;允许既往用过放疗和内分泌治疗,但是不能有第二原发肿瘤;所有患者至少接受含蒽环类和紫杉类药物的方案化疗两个周期,一年内病情进展。

1.2 化疗方案

吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注 30 min,第 1、8 天,卡培他滨 1 000 mg/m² 口服,每日两次,第 1~14 天;21 天为一周期。化疗前半小时常规加用 5-HT₃ 受体阻断剂预防呕吐。每周检查血常规一次,全组病人不预防性应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF),出现Ⅱ度以上的白细胞减少时,可以使用 G-CSF。入组前均签署化疗知情同意书,疾病进展、患者拒绝或出现不可耐受的不良反应时停止化疗。

1.3 评价标准

每个周期开始前均进行体检及血常规、血生化检查。所有可测量病灶均有化疗前的基线测量,以后每 2 个周期进行影像学检查测量。临床疗效按照世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤客观疗效评定标准评定近期疗效。不良反应按 WHO 标准分为 0~Ⅳ 级。疾病进展时间(time to progression, TTP)指从化疗开始至疾病出现进展或死亡,总生存(overall survival, OS)时间指从化疗开始至死亡或末次随访时间,仍生存病例计算至随访截止日期。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,使用 SPSS10.0 统计软件进行数据分析,TTP 和 OS 时间曲线采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析获得。

2 结果

2.1 疗效

37 例患者共接受 155 周期化疗,中位化疗周期数为 4 周期(2~8 周期),所有患者均可评价疗效,

其中完全缓解 1 例(2.7%),部分缓解 14 例(37.9%),稳定 13 例(35.1%),进展 9 例(24.3%);客观有效率(CR + PR)40.6%(95% CI:24.8%~56.4%),临床获益率(CR + PR + SD >6 月) 64.9%(95% CI:49.5~80.3)。平均随访 14.8 月(5.1~27.4 月),中位疾病进展时间为 7.3 月(95% CI 6.2~8.4),中位生存期 15.6 月(95% CI 12.6~18.6)。至随访结束,仍有 3 例患者存活。TTP 和 OS 时间曲线,见图 1、2。

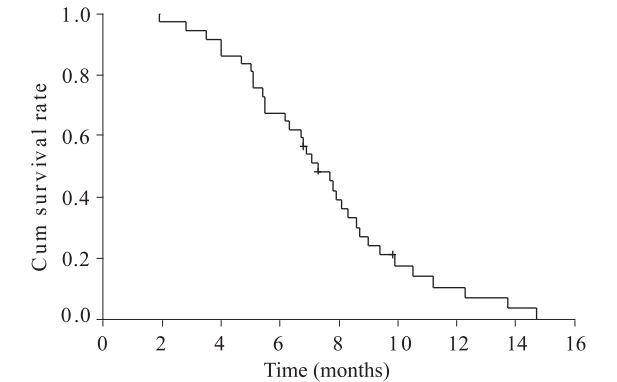


图 1 37 例 ATRMBC 患者的 TTP 分析曲线
Figure 1 Time to progression curve of 37 ATRMBC patients

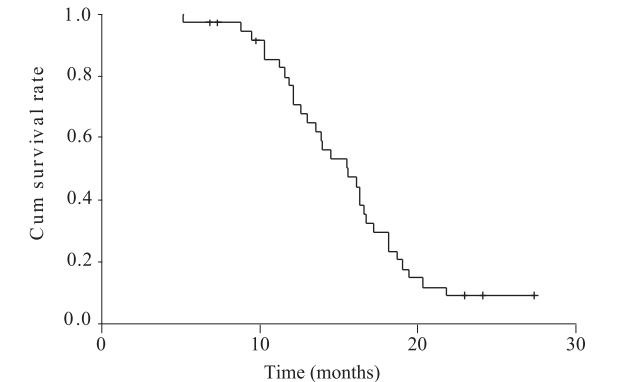


图 2 37 例 ATRMBC 患者的 OS 时间曲线
Figure 2 Overall survival time curve of 37 ATRMBC patients

2.2 不良反应

本方案耐受性良好,主要不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应和手足综合征,无治疗相关性死亡。中性粒细胞减少的发生率为 59.5%,5 例患者(13.5%)发生Ⅲ~Ⅳ级白细胞降低,中性粒细胞缺少性发热见于 2 例患者(5.4%)。1 例(2.7%)发生Ⅲ~Ⅳ级血小板减少,应用白介素-Ⅱ后血小板恢复正常。恶心呕吐发生率为 56.7%,手足综合征的发生率为 24.3%。未见明显肝肾功损害及心脏功能异常。主要不良反应见表 1。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,蒽环类和紫

杉类药物联合的 AT 方案是目前最有效的联合方案之一^[4],但是仍有近 50%患者治疗后复发转移。晚期乳腺癌患者平均生存时间仅 18~30 月。药物治疗是晚期乳腺癌治疗的主要手段。对于蒽环类和紫杉类药物均耐药的转移性乳腺癌患者,多数仍然可接受进一步的化疗,但是没有标准的化疗方案。临床上推荐应用的治疗药物有卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨,且联合治疗可能优于单药^[5]。

表 1 吉西他滨联合卡培他滨化疗的不良反应

Table 1 Adverse events of gemcitabine in combination with capecitabine [n(%)]					
Adverse events	Grades				
	0	I	II	III	IV
Hematological					
Neutropenia	15(40.5)	12(32.5)	5(13.5)	3(8.1)	2(5.4)
Thrombocytopenia	30(81.1)	4(10.8)	2(5.4)	1(2.7)	0
Anemia	30(81.1)	6(16.2)	1(2.7)	0	0
Nonhematological					
Nausea and vomiting	16(43.3)	14(37.8)	6(16.2)	1(2.7)	0
Hand-foot syndrome	28(75.7)	5(13.5)	3(8.1)	1(2.7)	0
Mucositis	30(81.1)	4(10.8)	3(8.1)	0	0
Alopecia	30(81.1)	5(13.5)	2(5.4)	0	0
Abnormal liver function	32(86.5)	3(8.1)	2(5.4)	0	0
Diarrhea	34(91.9)	2(5.4)	1(2.7)	0	0

吉西他滨是一种嘧啶类抗代谢药,主要杀伤 DNA 合成期(S 期)的细胞,也可以阻断细胞由 G1 期向 S 期进展。研究表明吉西他滨对晚期乳腺癌有较高的疗效^[6],英国已批准吉西他滨用于转移性乳腺癌的二线治疗,对复治的乳腺癌有效率为 12%~29%,且耐受性良好^[7-8]。卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类药物,疗效与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙相当,但毒性更小,FDA 已批准其用于治疗晚期结、直肠癌和对蒽环类耐药的乳腺癌。对蒽环类或紫杉类治疗失败的乳腺癌患者,应用卡培他滨治疗可获得 20%~40%左右的有效率^[9-10]。

本研究采用吉西他滨和卡培他滨的联合方案治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌患者,观察其疗效和不良反应。可评估疗效的 37 例患者

中,CR 1 例,PR 14 例,SD 13 例,PD 9 例,有效率为 40.6%。平均随访 14.8 月,中位疾病进展时间为 7.3 月(95% CI 6.2~8.4),中位生存期 15.6 月(95% CI 12.6~18.6)。主要不良反应是骨髓抑制、胃肠道反应和手足综合征,未见明显的肝肾功能损害和心脏功能异常。本研究表明,用吉西他滨联合卡培他滨治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌,近期疗效和远期疗效均较好,不良反应患者可以耐受,值得进一步扩大病例数进行观察。

参考文献:

[1] Dean-Colomb W, Esteva FJ. Emerging agents in the treatment of anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer[J]. Semin Oncol, 2008,35(2 Suppl 2):S31-38.

[2] Benekli M, Yildiz R, Uner A, et al. Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes[J]. Oncology, 2007,72(5-6):308-313.

[3] Andres R, Mayordomo JJ, Lara R, et al. Gemcitabine/capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes[J]. Clin Breast Cancer, 2005,6(2):158-162.

[4] Moulder S, Hortobaqi GN. Advances in the treatment of breast cancer[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008,83(1):26-36.

[5] 徐兵河. 蒽环类耐药性乳腺癌治疗策略[J]. 中华肿瘤杂志, 2007,29(4):241-244.

[6] Modi S, Seidman AD. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2004,4(Suppl 3):S101-106.

[7] Caruba T, Cottu PH, Madelaine-Chambrin I, et al. Gemcitabine-oxaliplatin combination in heavily pretreated metastatic breast cancer: a pilot study on 43 patients[J]. Breast J, 2007,13(2):165-171.

[8] Spielmann M, LLombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer [J]. Oncology, 2001,60(4):303-307.

[9] Fumoleau P, Larquillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer [J]. Eur J Cancer, 2004,40(4):536-542.

[10] Lee SH, Lee J, Park J, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer[J]. Med Oncol, 2004,21(3):223-231.

[编辑:安 凤;校对:黄园玲]