

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.04.022

• 临床应用 •

# 卡培他滨治疗进展期三阴性乳腺癌疗效分析

高会全<sup>1,2</sup>, 马学真<sup>3</sup>, 朱超<sup>3</sup>, 董桂芝<sup>2</sup>, 杜朝晖<sup>2</sup>, 申文江<sup>4</sup>

## Retrospective Analysis of Capecitabine in Routine Treatment of Advanced Triple Negative-breast Carcinoma

GAO Huiquan<sup>1,2</sup>, MA Xuezhen<sup>3</sup>, ZHU Chao<sup>3</sup>, DONG Guizhi<sup>2</sup>, DU Zhaohui<sup>2</sup>, SHEN Wenjiang<sup>4</sup>

1. School of Medicine, Medical College, Qingdao University, Qingdao 266021, China; 2. Cancer central of PLA 404 Hospital; 3. The Second Affiliated Hospital to Medical College of Qingdao University; 4. Department of Radiation Oncology, Peking University First Hospital

Corresponding Author: MA Xuezhen, E-mail: maxuezhen1968@126.com

**Abstract: Objective** To observe the efficacy and adverse reaction of capecitabine in routine clinical practice for unselected advanced triple negative-breast cancer(TNBC). **Methods** Forty-five advanced TNBC patients with capecitabine monotherapy or combined chemotherapy were collected by The Second Affiliated Hospital to Medical College of Qingdao University. The short-term efficacy, progression-free survival(PFS), and adverse reaction were analyzed retrospectively. **Results** Overall response rate(ORR) was 60% after 8 months of median follow-up. Response rate of combined chemotherapy group and monotherapy group was 66.7% and 33.3% respectively( $P=0.028$ ). Good performance status at baseline was a significant predictor of efficacy( $P=0.005$ ). Relapse-free interval after surgery( $P=0.198$ ) was not significant predictor of PFS. The most common toxicity was hand-foot syndrome, gastrointestinal reaction and myelosuppression.

**Conclusion** Capecitabine is a feasible, effective and well tolerated treatment for advanced TNBC. The efficacy in real-life clinical practice is as same as results from interventional studies.

**Key words:** Triple negative-breast cancer; Capecitabine; Retrospective analysis

**摘要:** 目的 观察卡培他滨在未经选择的进展期三阴性乳腺癌患者治疗中的疗效和不良反应。方法 收集青岛大学医学院附属二院肿瘤科采用卡培他滨单药或联合化疗的进展期三阴性乳腺癌病例45例, 回顾分析其近期疗效、无进展生存时间(PFS)和不良反应。结果 中位随访8月, 所有患者总有效率为60%。卡培他滨联合用药组有效率66.7%, 单药组有效率33.3%, 两者比较差异有统计学意义( $P=0.028$ )。所有患者中位PFS为7.75月。单药组和联合组中位PFS分别为9.25月和7.55月, 差异无统计学意义( $P=0.751$ )。基础体能状况是PFS的重要预测因素( $P=0.005$ )。无复发间期是否大于2年( $P=0.198$ )不是PFS的预测因素。主要不良反应为手足综合征、胃肠道反应及骨髓抑制。结论 卡培他滨治疗进展期三阴性乳腺癌具有较好的疗效, 不良反应可耐受。日常临床实践中疗效与干预性临床试验结果相同。

**关键词:** 三阴性乳腺癌; 卡培他滨; 回顾分析

中图分类号: R737.9 文献标识码: A

## 0 引言

卡培他滨(Capecitabine)是一种口服化疗药物, 已证实其单药或联合其他药物可为转移性乳腺癌患者提供生存益处<sup>[1]</sup>。三阴乳腺癌(triple negative-breast carcinoma, TNBC)作为乳腺癌中预后较差的一个亚型, 进展快, 对大多数内分泌

治疗及靶向治疗不敏感。卡培他滨能否使进展期三阴亚型乳腺癌患者受益值得临床研究。

本研究回顾性分析青岛大学医学院附属二院肿瘤科收治的进展期TNBC的临床资料, 初步探讨临床实践中在未经选择的人群中卡培他滨对进展期TNBC的疗效, 现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集2008年1月—2010年10月在青岛大学医学院附属二院肿瘤科就诊的经病理组织检查和免疫组织化学(或FISH检测)确诊, 并有完整病例资料的三阴性乳腺癌患者96例, 有63例出现复发转

收稿日期: 2013-01-28; 修回日期: 2013-05-20

作者单位: 1. 266021山东青岛, 青岛大学医学院肿瘤学系; 2.解放军第四零四医院肿瘤中心; 3.青岛大学医学院附属二院肿瘤科; 4.北京大学第一医院放疗科

通信作者: 马学真, E-mail: maxuezhen1968@126.com

作者简介: 高会全(1978-), 男, 硕士在读, 主治医师, 主要从事肿瘤的综合治疗及研究

作者简介: 高会全(1978-), 男, 硕士在读, 主治医师, 主要从事肿瘤的综合治疗及研究

移, 对其中使用卡培他滨治疗的45例进行分析。所有患者都有至少一种能经X线、CT、MRI、ECT、彩色超声等检查可测量的客观肿瘤指标。患者中位年龄45岁(30~67岁), KPS评分均>70分。患者基本情况见表1。均为根治术或改良根治术后患者。93%患者既往接受过辅助化疗, 其中13%接受过新辅助化疗。25%的患者曾用化疗药物治疗复发转移性乳腺癌。既往化疗方案中75%含蒽环类, 33%含紫杉类。17%的患者在进展期治疗中用过含铂方案。

表1 卡培他滨治疗45例患者基本情况[n(%)]

Table1 The basic characteristics of 45 patients treated with capecitabine[n(%)]

| Characteristics       | Monotherapy<br>(n=18) | Combination<br>therapy (n=27) | Total<br>(n=45) |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|
| Disease site          |                       |                               |                 |
| Local                 | 4(22.2)               | 8(29.6)                       | 12(26.7)        |
| Liver                 | 2(11.1)               | 3(11.1)                       | 5(11.1)         |
| Lung                  | 1(5.6)                | 3(11.1)                       | 4(8.9)          |
| Bone                  | 3(16.7)               | 4(14.8)                       | 7(15.6)         |
| Mediastina            | 4(22.2)               | 6(22.2)                       | 10(22.2)        |
| CNS                   | 3(16.7)               | 2(7.4)                        | 5(13.3)         |
| Other                 | 3(16.7)               | 6(22.2)                       | 10(22.2)        |
| Performance           |                       |                               |                 |
| KPS≥90                | 6(33.3)               | 18(66.7)                      | 24(53.3)        |
| KPS<90                | 12(66.7)              | 9(33.3)                       | 21(46.7)        |
| Relapse-free interval |                       |                               |                 |
| ≥2years               | 6(33.3)               | 6(22.2)                       | 12(26.7)        |
| <2years               | 12(66.7)              | 21(77.8)                      | 33(73.3)        |

Notes:CNS: central nervous system;KPS:Karnofsky performance status

## 1.2 治疗情况

卡培他滨起始给药中位剂量为943 mg/m<sup>2</sup>, 2次/日。所有患者中27例接受卡培他滨联合治疗, 中位剂量为938 mg/m<sup>2</sup>; 18例接受卡培他滨单药治疗, 中位剂量为867 mg/m<sup>2</sup>。卡培他滨联合治疗方案中, 12例采用卡培他滨+长春瑞滨方案, 11例采用卡培他滨+泰索帝方案。接受卡培他滨作为进展期乳腺癌一线、二线治疗的患者分别为34例和11例。接受卡培他滨治疗的中位疗程数为12。

## 1.3 评价标准

近期疗效评价时间为化疗2~3周期后, 按RECIST实体瘤疗效评价标准进行评价, 疗效分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), CR+PR为总有效率。无进展生存时间(PFS)指从口服卡培他滨开始至疾病进展或任何原因导致死亡的时间。治疗不良反应按NCI-CTC V3.0版分为0~IV级。

## 1.4 随访与统计学方法

本研究患者均通过查阅住院病历、门诊病历、电话随访得到无进展生存期。所有资料采用SPSS17.0软件进行统计学分析。PFS比较用Kaplan-Meier方法, 有效率及不良反应发生率比较用卡方检验分析,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

随访至2011年2月, 中位随访8月。患者总缓解率为53.3% (24/45), 其中13.3% (6/45)的患者获得了完全缓解(CR), 40% (18/45)的患者获得部分缓解(PR)。有28.9% (13/45)的患者疾病稳定(SD), 17.8% (8/45)的患者疾病进展(PD)。卡培他滨联合用药组总缓解率66.7% (18/27), 卡培他滨单药组总缓解率33.3% (6/27), 两者比较差异有统计学意义( $P=0.028$ ), 见表2。所有患者中位无疾病生存期PFS为7.75月, 见图1。卡培他滨单药组和联合组中位PFS分别为9.25月和7.55月, 差异无统计学意义( $P=0.751$ ), 见图2。

表2 卡培他滨单药与联合治疗复发转移性三阴乳腺癌疗效比较[n(%)]

Table2 Therapeutic response of the relapsing and metastatic triple-negative breast cancer(TNBC):capecitabine monotherapy versus combination therapy [n(%)]

| Therapeutic response | Monotherapy | Combination therapy | Overall   |
|----------------------|-------------|---------------------|-----------|
| CR+PR                | 6 (33.3)    | 18 (66.7)           | 24 (53.3) |
| CR                   | 0 (0)       | 6 (22.2)            | 6 (13.3)  |
| PR                   | 6 (33.3)    | 12 (44.4)           | 18 (40.0) |
| SD                   | 6 (33.3)    | 7 (25.9)            | 13 (28.9) |
| PD                   | 6 (33.3)    | 2 (7.4)             | 8 (17.8)  |

Notes: CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease

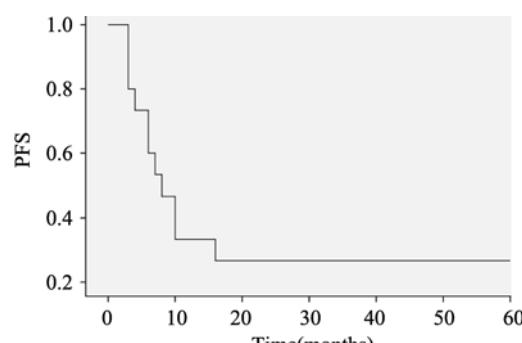


图1 所有45例患者中位无进展生存时间(7.75月)

Figure1 Median progression-free survival(PFS 7.75 months) of all 45 patients

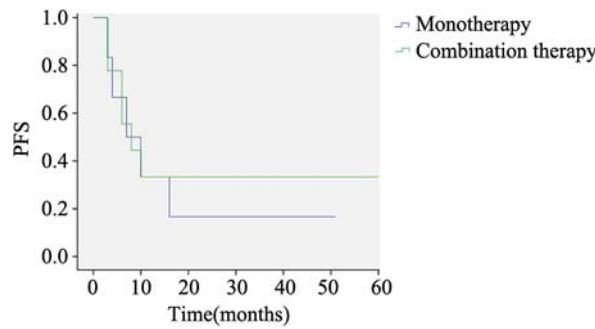


图2 无进展生存时间: 卡培他滨单药组及卡培他滨联合组  
Figure2 Progression-free survival: capecitabine monotherapy versus capecitabine combination therapy

KPS≥90分者总缓解率为75%，KPS<90分者总缓解率为43% ( $P=0.028$ )。KPS≥90分组中位PFS 20.50月，KPS<90分组中位PFS 5.75月 ( $P=0.005$ )。93% (42/45) 复发转移发生在3年内，无复发间期≥2年者缓解率为50% (6/12)，<2年者缓解率为64% (21/33) ( $P=0.409$ )。无复发间期≥2年组中位PFS 6.0月，无复发间期<2年组中位PFS 9.625月 ( $P=0.198$ )。

## 2.2 不良反应

不良反应主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征和脱发，均为可逆性。手足综合征为常见的非血液学不良反应，总发生率为51%；其次为腹泻，总发生率为36%（以上两项病例资料中不能明确分级）。单药组脱发发生率明显小于联合用药组。联合化疗组Ⅲ度及以上白细胞减少明显高于卡培他滨单药组 (22.2% vs. 0,  $P=0.032$ )，见表3。

表3 卡培他滨单药组和联合化疗组白细胞减低情况比较 [n(%)]

Table3 Leucopenia: capecitabine monotherapy versus capecitabine combination therapy [n(%)]

| Adverse events<br>(NCI grade) | Monotherapy | Combination<br>therapy | Overall   |
|-------------------------------|-------------|------------------------|-----------|
| 3-4                           | 0 (0)       | 6 (22.2)               | 6 (13.3)  |
| 0                             | 12 (66.7)   | 3 (11.1)               | 15 (33.3) |
| 1                             | 0 (0)       | 15 (55.6)              | 15 (33.3) |
| 2                             | 6 (33.3)    | 3 (11.1)               | 9 (20.0)  |
| 3                             | 0 (0)       | 3 (11.1)               | 3 (6.7)   |
| 4                             | 0 (0)       | 3 (11.1)               | 3 (6.7)   |

Notes: NCI: national cancer institute

## 3 讨论

2011年《St.Gallen早期乳腺癌初始治疗国际专家共识》根据ER、PR、HER2、Ki67的表达，将乳腺癌分为以下4个亚型：（1）LuminalA型；（2）LuminalB型（又分HER2阴性型和HER2阳性

型）；（3）HER2过表达型；（4）基底样型。对雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）和人类表皮生长因子受体2亚型（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）均为阴性的乳腺癌，早有学者提出三阴性乳腺癌的概念<sup>[2]</sup>。国外文献报道，TNBC好发于绝经前年轻女性，肿瘤分级更高，确诊时分期更晚以及更易发生内脏器官转移和脑转移<sup>[3-4]</sup>。由于该类乳腺癌对大多数内分泌治疗及靶向治疗不敏感，预后差。“三阴性”患者与“基底样（basal-like）”患者有近80%的重合<sup>[5]</sup>。有部分TNBC与BRCA1家族性乳腺癌特征相似<sup>[6]</sup>。2010年NCCN乳腺癌治疗指南表明：ER、PR的诊断主要基于免疫组织化学；而HER2、免疫组织化学显示-、+为阴性，+++为阳性，++尚需要通过荧光原位杂交技术（fluorescent in situ hybridization, FISH）或显色原位杂交技术（chromogenic in situ hybridization, CISH）实验进一步确定。

据国外学者统计，TNBC占所有乳腺癌患者的15%左右，以非洲、非籍美洲绝经前年轻女性患病率较高<sup>[7]</sup>。有国内学者报道，中国约1/5乳腺癌患者为TNBC<sup>[8]</sup>。研究表明以蒽环、紫杉类为主的化疗药物并不能改善TNBC患者的不良预后<sup>[3-4]</sup>。该研究中75%的患者在（新）辅助化疗中曾用含蒽环类的方案，93%的患者3年内出现进展。因此对进展期的TNBC如何筛选有效治疗药物，提高治疗效果，延长患者生存时间，改善预后成为近年来医学临床和基础研究的热门话题。

卡培他滨是肿瘤选择性靶向化疗药物的代表，是新一代肿瘤内激活的口服氟尿嘧啶前体药物，口服后被小肠黏膜以原形吸收，在肿瘤组织内被胸苷磷酸化酶（TP）转化为抗肿瘤活性物氟尿嘧啶，明显提高了肿瘤内药物浓度，同时由于正常组织中的TP活性较低，可以明显降低正常组织中的药物浓度，达到既可以提高药物的抗肿瘤作用，又减少药物的全身毒性作用<sup>[9]</sup>。而TP在乳腺癌组织中的浓度明显高于正常组织，所以卡培他滨对乳腺癌具有较高疗效<sup>[10-11]</sup>。卡培他滨在早期TNBC辅助治疗中的疗效已得到FinXX和USO等Ⅲ期临床试验的证实<sup>[12]</sup>。有临床试验结果表明，单用卡培他滨治疗所有类型晚期乳腺癌患者有效率达37%<sup>[1]</sup>。

本研究回顾性分析了卡培他滨在临床实践中常规治疗进展期TNBC患者的疗效，总有效率达53.3%。单药卡培他滨也达到了33.3%的缓解率，

与国外干预性研究报道的药物治疗晚期乳腺癌疗效(15%~37%)相仿<sup>[1]</sup>。该组病例中位无进展生存期(PFS)7.75月,略高于文献(包括随机Ⅲ期临床试验)报道的该药物单药或联合治疗所有类型晚期乳腺癌3~7.5月的中位PFS<sup>[1]</sup>。

本研究显示患者的基础体能状况是PFS的重要预测因素。KPS≥90分者有更好的缓解率是因为基础体能状况好且大多接受了联合治疗或者较高的卡培他滨剂量。术后无复发间期是否大于2年在本研究中对PFS无差异,这与文献报道不完全一致,可能与病例数较少有关。亦有文献报道TNBC复发转移一般发生在治疗后5年内<sup>[3]</sup>,TNBC诊断后8年内未复发的患者很少再出现复发<sup>[4]</sup>。或许无复发间期是否大于5年才是PFS的重要预后因素。

卡培他滨常规治疗的主要不良反应为手足综合征、胃肠道反应、骨髓抑制等。该组患者手足综合症的发生率为51%,腹泻发生率为36%,仅有3例患者因手足综合症停用卡培他滨,没有因消化道反应停药的病例。骨髓抑制以白细胞减少为主,Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生率为13.3%,用粒细胞集落刺激因子支持治疗后均恢复正常,未影响治疗。卡培他滨单药治疗组无Ⅲ度及以上白细胞减少,脱发发生率低。所有病例无治疗相关性死亡。

卡培他滨联合化疗组局部有效率高,但中位无进展生存时间与单药组无明显差异,且不良反应明显增加,所以当患者无重要脏器转移或无临床症状时可优先考虑卡培他滨单药化疗。

该回顾性研究结果与该药治疗所有类型晚期乳腺癌的其他前瞻性干预临床试验结果相似。说明在日常临床实践中,未经选择的人群应用卡培他滨治疗进展期TNBC患者有较好的疗效,不良反应可以耐受,应用方便。但鉴于本组资料例数有限,还有待进一步大样本的前瞻性临床研究证实。

## 参考文献:

- Siedentopf F, Gohler T, Hesse T, et al. Capecitabine in the routine treatment of Advanced breast cancer: results from a non-interventional observational study in 876 patients[J]. *Onkologie*, 2009,32(11):31-6.
- Chu QD, King T, Hurd T. Triple-negative breast cancer[J]. *Int J Breast Cancer*, 2012,2012:671684.
- de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011,137(2):183-92.
- Niwińska A, Olszewski W, Murawska M, et al. Triple-negative breast cancer with brain metastases: a comparison between basal-like and non-basal-like biological subtypes[J]. *J Neurooncol*, 2011,105(3):547-53.
- Liao LL. The therapy of breast cancer under the guidance of new type of molecular[N]. *Zhongguo Yi Xue Lun Tan Bao*, 2011-7-8 (B2). [廖莉莉.新分子分型指导下的乳腺癌治疗[N].中国医学论坛报,2011-7-8 (B2).]
- Meyer P, Landgraf K, Hogel B, et al. BRCA2 Mutations and Triple-Negative Breast Cancer[J]. *PLoS One*, 2012,7(5):e38361.
- Chu QD, Henderson AE, Ampil F, et al. Outcome for patients with triple-negative breast cancer is not dependent on race/ethnicity[J]. *Int J Breast Cancer*, 2012,2012:764570.
- Chen XS, Ma CD, Wu JY, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer[J]. *Tumori*, 2010,96(1):103-10.
- Hameed H, Cassidy J. Use of capecitabine in management of early colon cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2011,3:295-9.
- Xie LB, Xie L, Yuan LF. Clinical observation of docetaxel combined with capecitabine in the treatment of anthracycline resistant triple-negative advanced breast cancer[J]. *Zhonghua Ru Xian Bing Za Zhi(Dian Zi Ban)*, 2010,4(3): 61-2. [谢联斌,谢莉,袁丽方.多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].中华乳腺病杂志(电子版),2010,4(3):61-2.]
- Dong NN, Wang MY, Zhang Q. Analysis on clinical efficacy of gemcitabine combined with capecitabine for patients with anthracycline and taxane-refractory metastatic breast cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2010,37(1):88-90. [董宁宁,王明玉,张琼.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疗效分析[J].肿瘤防治研究,2010,37(1):88-90.]
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Outcome of patients with HER2-positive breast cancer treated with or without adjuvant trastuzumab in the Finland Capecitabine Trial[J]. *Acta Oncol*, 2014,53(2):186-94.

[编辑:刘红武;校对:安凤]