

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.013

文章编号: 1005-8982(2017)10-0066-05

新进展研究·论著

卡培他滨联合顺铂与卡培他滨联合多西他赛治疗 三阴性复发转移性乳腺癌的临床研究*

张彦武, 吕以东, 牛耀东, 严文君, 冯爱强
(郑州大学第三附属医院 乳腺科, 河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 比较卡培他滨联合顺铂与卡培他滨联合多西他赛治疗三阴性复发转移性乳腺癌的临床疗效及其安全性。**方法** 将 58 例三阴性复发转移性乳腺癌病例随机分为 A 组和 B 组, A 组进行卡培他滨联合顺铂方案化疗, B 组进行卡培他滨联合多西他赛方案化疗, 21 d 为 1 个周期, 至少应用 2 个周期。**结果** A 组 26 例, B 组 32 例, 可评价疗效 A 组 22 例, B 组 30 例, 两组患者基线情况无统计学差异。A、B 两组的完全缓解率(9.1% vs 3.3%, $P=0.781$) 差异无统计学意义, A 组的疾病控制率(86.4% vs 53.3%, $P=0.012$) 和客观缓解率(50.0% vs 23.3%, $P=0.046$) 均较 B 组高, 差异具有统计学意义。A、B 两组的中位无进展生存期(PFS)分别为 7.5 和 5.5 个月, 差异具有统计学意义($P=0.015$); 中位总生存期(OS)两组分别为 19.7 个月和 13.3 个月, 差异具有统计学意义($P=0.037$)。A、B 两组常见的 III~IV 度不良反应为白细胞减少和粒细胞减少。其他常见的不良反应多为 I~II 度, 其中脱发发生率 A 组 < B 组(15.4% vs 56.3%, $P=0.001$), 差异具有统计学意义。其余不良反应在两组间均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 卡培他滨联合顺铂方案的疗效较卡培他滨联合多西他赛方案有优势, 其不良反应可耐受, 在临床实践中可作为复发转移性三阴性乳腺癌解救治疗的有效选择之一。

关键词: 乳腺肿瘤; 卡培他滨; 顺铂; 多西他赛

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Comparison of Capecitabine plus Cisplatin with Capecitabine plus Docetaxel for treatment of recurrent metastatic triple negative breast cancer*

Yan-wu Zhang, Yi-dong Lyu, Yao-dong Niu, Wen-jun Yan, Ai-qiang Feng
(Department of Breast Surgery, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of Capecitabine plus Cisplatin (XP) and Capecitabine plus Docetaxel (TX) in treatment of recurrent metastatic triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** In this study 58 patients with recurrent metastatic TNBC were randomly distributed to group A (26 cases) and group B (32 cases). The patients in the group A were treated with XP regimen and those in the group B were treated with TX regimen for 21 days as a cycle, at least two cycles were applied. **Results** The group A and the group B had consistent baseline. There were 22 cases in the group A and 30 cases in the group B evaluable for their clinical responses. No significant difference was found in the complete remission rate between the two groups (9.1% vs 3.3%, $P=0.781$). The disease control rate (86.4% vs 53.3%, $P=0.012$) and the objective remission rate (50.0% vs 23.3%, $P=0.046$) of the group A were significantly higher than those of the group B. There were significant differences in the median PFS (7.5 months vs 5.5 months, $P=0.015$) and the median OS (19.7 months vs 13.3 months, $P=0.037$) between the groups A and B. The common degree III and IV adverse reactions in the two groups were leucopenia and granulopenia. Other common adverse reactions in the two groups were of degree I and II. The two groups showed

收稿日期: 2016-11-23

* 基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(No: 16A320064)

no significant differences in the incidences of adverse reactions except for alopecia (15.4% vs 56.3%, $P = 0.001$).

Conclusions The clinical efficacy of XP regimen is significantly superior to that of TX regimen. Its adverse reactions are tolerable. The XP regimen can be one of the effective options for the treatment of recurrent metastasis TNBC in clinical practice.

Keywords: breast neoplasm; Capecitabine ; Cisplatin; Docetaxel

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progestogen receptor,PR)和人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)均为阴性的一种特殊类型乳腺癌,其预后较差^[1]。三阴性乳腺癌因缺乏内分泌治疗和抗HER-2治疗的靶点,一旦出现复发转移,选择何种化疗方案显得尤为重要。由于大多数三阴性晚期乳腺癌患者在辅助治疗阶段均使用过蒽环和紫杉类药物,而铂类药物在多个三阴性晚期乳腺癌的临床试验中,均显示出生存优势。因此近5年来,作者采用XP(卡培他滨联合顺铂)方案与TX(多西他赛+卡培他滨)方案对比,对58例复发转移性TNBC患者进行随机对照化疗的研究,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2011年3月-2014年3月郑州大学第三附

属医院乳腺科收治的三阴性复发转移性乳腺癌患者纳入研究。纳入标准:①女性,年龄<70岁;②病理结果证实为复发或转移性乳腺癌,且复发或转移灶免疫组织化学检查为三阴性;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分0~2分,预期生存寿命超过3个月;④既往辅助阶段接受过蒽环或紫杉类药物治疗,包括含多柔比星或表柔比星的联合化疗方案、含多西他赛或紫杉醇的联合化疗方案、蒽环类序贯紫杉类药物的化疗方案、或者蒽环类联合紫杉类药物的化疗方案,复发转移后未接受过化疗;⑤至少有1个可测量病灶;⑥血常规、肝、肾功能、心电图检验检查无化疗禁忌证。排除标准:①患者既往接受过卡培他滨或铂类药物化疗;②怀孕、哺乳期妇女或合并其他肿瘤。共纳入58例患者,经签署知情同意后随机分配至A组和B组,其中A组26例,B组32例。两组的临床病理特征、既往治疗等一般情况无统计学差异($P>0.05$,见表1)。本研究经郑州大学第三附属医院伦理委员会批准。

表 1 58例复发转移性TNBC患者基线特征

组别	年龄 (中位数,岁)	绝经状态		ECOG 评分			组织学分级(SBR)			Ki-67		转移部位			既往化疗	
		绝经前	绝经后	0	1	2	I	II	III	低表达(≤14%)	高表达(>14%)	软组织	内脏	骨	蒽环类	紫杉类
A组(n=26)	46.5	15	11	11	13	2	0	16	10	7	19	12	19	10	21	15
B组(n=32)	49.5	17	15	17	12	3	1	22	9	9	23	11	26	15	24	16
P值	0.737	0.728		0.633			0.498			0.919		0.362	0.458	0.520	0.600	0.559

1.2 治疗方法

A组采用XP方案化疗,第1~14天卡培他滨1000 mg/m²,口服,2次/d;第1~3天顺铂25 mg/m²,静脉滴注,1次/d,21d为1个周期。B组采用TX方案化疗,第1天多西他赛75 mg/m²,静脉滴注;第1~14天卡培他滨1000 mg/m²,口服,2次/d,21d为1个周期。用多西他赛前一天,开始口服地塞米松7.5 mg,2次/d,连服3d。化疗第1~3天应用托烷司琼防治胃肠道反应。化疗过程中定期检测血常规,根据骨髓抑制程度使用粒细胞集落刺激因子治疗。化疗后每2个周期评价疗效,有效的患者继续原方案化疗至6个周期或不良反应无法耐受。随访开始时间为第1疗程化疗开始第1天,随访截止时间为

2016年3月1日,中位随访时间为16.5个月。

1.3 评价标准

按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)1.1进行疗效评价,分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。不良反应按照WHO抗癌药物常见毒副反应分级标准进行评价,分为0(无)、I(轻度)、II(中度)、III(重度)和IV度(危及生命)。观察指标有无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期(overall survival,OS)、完全缓解率(complete remission rate,CRR)、疾病控制率(disease control rate,DCR)、客观缓解率(objective remission rate,ORR)和安全性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,组间比较采用 χ^2 检验,生存资料采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 log-rank 检验进行单因素分析。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

58 例患者接受了 2~6 个周期,中位 4 个周期的化疗。可以评价疗效 52 例,其中 A 组 22 例,B 组 30 例。A 组的疗效为 CR2 例、PR9 例、SD8 例、PD3 例。B 组的疗效为 CR1 例、PR6 例、SD9 例、PD14 例。两组间完全缓解率 (9.1% vs 3.3%, $\chi^2=0.077, P=0.781$) 差异无统计学意义,A 组的疾病控制率 (86.4% vs 53.3%, $\chi^2=6.293, P=0.012$) 和客观缓解

率 (50.0% vs 23.3%, $\chi^2=3.988, P=0.046$) 均较 B 组高 (见表 2), 差异有统计学意义。A、B 两组的中位 PFS 分别为 7.5 和 5.5 个月, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.928, P=0.015$, 见表 2 和图 1); 中位 OS 两组分别为 19.7 个月和 13.3 个月, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.333, P=0.037$, 见表 2 和图 2)。

2.2 不良反应

可以评价不良反应 58 例,A 组 26 例,B 组 32 例。A、B 两组常见的 III、IV 度不良反应为白细胞减少和粒细胞减少。其他常见的不良反应多为 I、II 度,包括血红蛋白减少、血小板减少、脱发、恶心呕吐、腹泻、转氨酶升高和手足综合征。其中 A 组脱发发生率低于 B 组 (15.4% vs 56.3%, $\chi^2=10.175, P=0.001$), 差异具有统计学意义。其余不良反应在两组间均无统计学差异 ($P > 0.05$, 见表 3)。

表 2 两组复发转移性 TNBC 的治疗效果比较

组别	CRR 例(%)	DCR(CR+PR+SD) 例(%)	ORR(CR+PR) 例(%)	中位 PFS/月	中位 OS/月
A 组(n=22)	2(9.1)	19(86.4)	11(50.0)	7.5	19.7
B 组(n=30)	1(3.3)	16(53.3)	7(23.3)	5.5	13.3
χ^2 值	0.077	6.293	3.988	5.928	4.333
P 值	0.781	0.012	0.046	0.015	0.037

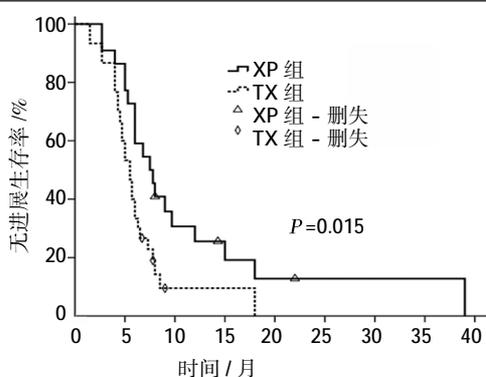


图 1 两组治疗复发转移性 TNBC 的无进展生存曲线

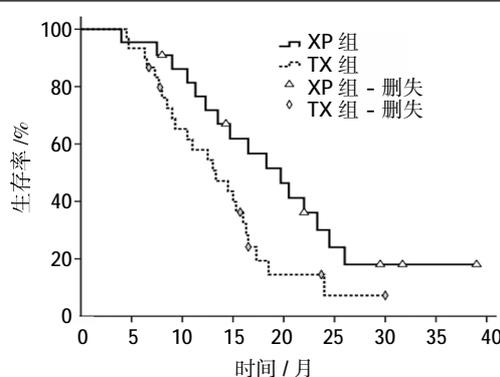


图 2 两组治疗复发转移性 TNBC 的总生存曲线

表 3 两组常见不良反应发生情况 例(%)

组别	白细胞减少	粒细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	脱发	恶心呕吐	腹泻	转氨酶升高	手足综合征
I、IV 度									
A 组(n=26)	18(69.2)	19(73.1)	9(34.6)	3(11.5)	4(15.4)	16(61.5)	7(26.9)	6(23.1)	11(42.3)
B 组(n=32)	24(75.0)	26(81.3)	19(59.4)	7(21.9)	18(56.3)	15(46.9)	7(21.9)	8(25.0)	9(28.1)
χ^2 值	0.239	0.551	3.522	0.472	10.175	1.240	0.200	0.029	1.277
P 值	0.625	0.458	0.061	0.492	0.001	0.266	0.655	0.865	0.258
III、IV 度									
A 组(n=26)	9(34.6)	11(42.3)	0	0	0	3(11.5)	2(7.7)	1(3.8)	1(3.8)
B 组(n=32)	14(43.8)	17(53.1)	1(3.1)	1(3.1)	2(6.3)	0	1(3.1)	0	2(6.3)
χ^2 值	0.500	0.672	-	-	-	-	0.034	-	0.000
P 值	0.479	0.412	1.000 [†]	1.000 [†]	0.497 [†]	0.084 [†]	0.853	0.448 [†]	1.000

注:† Fisher 精确检验

3 讨论

TNBC 约占全部乳腺癌患者总数的 12%~17%^[2],具有发病年龄早,侵袭性强,早期发生局部复发和远处转移的特点,其中内脏转移的概率高于骨转移,且易发生肝、肺和脑转移。TNBC 的无病生存率和总生存率较低,复发高峰出现在术后 1~3 年,大部分患者在 5 年内死亡^[3-5]。由于对内分泌治疗及抗 HER-2 治疗不敏感,化疗成为 TNBC 的主要治疗手段^[6]。TNBC 在辅助治疗阶段多已经使用了包含蒽环或紫杉类药物的联合或序贯化疗方案,因此在 TNBC 发生复发转移时,往往已经对蒽环和紫杉类药物耐药,迫切需要采取新的化疗方案^[7]。

对于复发转移性 TNBC,目前尚无标准的化疗方案。FAN 等^[8]的研究显示,在 53 例局部晚期或转移性 TNBC 的一线治疗中,与 TX(多西他赛+卡培他滨)方案相比,TP 方案(多西他赛+顺铂)的 ORR 更高(63.0% vs 15.4%),中位 PFS(10.9 个月 vs 4.8 个月)和 OS(32.8 个月 vs 21.5 个月)显著延长。HU 等^[9]在 240 例转移性 TNBC 患者的一线治疗中,随机使用 GP 方案(吉西他滨+顺铂)和 GT(吉西他滨+紫杉醇)方案,结果显示 GP 方案优于 GT 方案(RR=0.692),其中位 PFS 分别为 7.73 个月和 6.47 个月。上述研究均提示转移性 TNBC 可获益于含铂类药物的联合化疗方案。TNBC 之所以对铂类敏感,一般认为与 BRCA1 基因突变有着密切的关系。研究显示,BRCA1 相关性乳腺癌患者 80% 表现为 TNBC,而散发性 TNBC 中 BRCA1 的突变率高达 39%^[10]。BRCA1 基因突变将导致 DNA 修复障碍而出现畸变,铂类药物则可与 DNA 双链交联,导致双链断裂及细胞死亡,从而发挥抗癌作用^[11-12]。因此,如能对 TNBC 进行 BRCA1 基因检测,明确 BRCA1 突变状态,则更有利于铂类药物的选择。

卡培他滨是一种口服的氟尿嘧啶类药物,其在肿瘤组织内可转化为氟尿嘧啶,从而干扰 DNA 合成^[13]。有研究发现,对于既往有蒽环类化疗史的复发转移性乳腺癌,卡培他滨与多西他赛联合化疗在降低多西他赛剂量的前提下,仍然较单药多西他赛有效,其中位 TTP(6.1 个月 vs 4.2 个月)和 OS(14.5 个月 vs 11.5 个月)都有显著优势,而毒性反应相当^[14],因此在 NCCN 指南中 TX 方案是 MBC 的标准化疗方案之一。另有多项研究显示在辅助化疗阶段加入卡培他滨,可延长 TNBC 的无复发生存期或总

生存期^[15-16]。但对于复发转移性 TNBC,卡培他滨扮演何种角色尚不确定。卡培他滨与顺铂的作用机制不同,理论上具有协同作用,但目前国内外缺乏该联合化疗用于复发转移性 TNBC 的随机对照临床研究。

本研究显示,在复发转移性 TNBC 中采用 XP 方案化疗,其 DCR、ORR、PFS 及 OS 均较 TX 方案具有优势,作者分析可能与以下原因有关:①本研究中部分患者在辅助化疗阶段已经使用了紫杉类药物化疗,可能对紫杉类药物已经出现了获得性耐药;②如上所述,TNBC 中包含相当比例的 BRCA1 相关性乳腺癌,此类乳腺癌对铂类药物更为敏感;③卡培他滨和多西他赛同属细胞周期特异性药物,分别作用于 S 期和 M 期,对于 G₁、G₂ 和 G₀ 期细胞则不敏感,而 G₀ 期细胞恰恰是乳腺癌复发进展的根源。顺铂属于细胞周期非特异性药物,对增殖各期和 G₀ 期的细胞均有效。理论上将细胞周期特异性的卡培他滨和非特异性的顺铂联合使用,覆盖面广,疗效更佳。

本研究显示,在不良反应方面,XP 方案与 TX 方案的差异不大,但 XP 方案的脱发率低于 TX 方案。脱发是多西他赛常见的不良反应之一,而卡培他滨和顺铂无明显脱发反应。在血液学毒性方面,两组均有较高比例的骨髓移植,主要表现为白细胞、粒细胞和血红蛋白减少,而血小板减少的发生率较低。两组 III~IV 度的不良反应主要见于白细胞和粒细胞减少,提示在上述两个方案化疗时均需要使用粒细胞集落刺激因子支持治疗。两组其他常见的不良反应还包括恶心呕吐、腹泻、转氨酶升高和手足综合征,但差异均无统计学意义,且均无因不良反应中断治疗患者。在经济学方面,与多西他赛相比,顺铂的价格非常低廉,因此 XP 方案的花费较少。

综上所述,本研究显示对于复发转移性 TNBC,与多西他赛联合卡培他滨化疗方案相比,卡培他滨联合顺铂化疗方案在疾病控制率、客观有效率、无进展生存期和总生存期方面均具有优势,其脱发发生率较低,其他不良反应可耐受,花费较低廉,在临床实践中可作为复发转移性三阴性乳腺癌解救治疗的有效选择之一。但是因为本研究纳入病例较少,后续需要进一步扩大样本量,并进行分层分析,来进一步明确 XP 方案在复发转移性 TNBC 中的疗效,以及该疗效与患者年龄、绝经状况、组织学分级、Ki-67 表达、BRCA1 基因突变、复发转移部位、既往化疗方案的关系,以期为复发转移性 TNBC 选择个体化的

解救治疗方案。

参 考 文 献:

- [1] BRENTON J D, CAREY L A, AHMED A A, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(29): 7350-7360.
- [2] FOULKES W D, SMITH I E, REIS-FILHO J S. Triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [3] LIN N U, CLAUS E, SOHL J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. *Cancer*, 2008, 113(10): 2638-2645.
- [4] YIN W J, LU J S, DI G H, et al. Clinico-pathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 325-333.
- [5] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [6] 徐兵河. 三阴性乳腺癌综合治疗中化疗方案选择及评价[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(10): 934-937.
- [7] 倪晨, 李婷, 吴振华, 等. 三阴性乳腺癌化疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(4): 316-320.
- [8] FAN Y, XU B H, YUAN P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel - capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1219-1225.
- [9] HU X C, ZHANG J, XU B H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer(CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 436-446.
- [10] KANDEL M J, STADLER Z, MASCIARI S, et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer(BC)[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): 508.
- [11] BHATTACHARYYA A, EAR U S, KOLLER B H, et al. The breast cancer Susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(31): 23899-23903.
- [12] 关印, 徐兵河. 三阴性乳腺癌及研究进展[J]. *癌症进展*, 2008, 6(3): 278-283.
- [13] 高会全, 马学真, 朱超, 等. 卡培他滨治疗进展期三阴性乳腺癌疗效分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(4): 383-386.
- [14] 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(12): 2812-2823.
- [15] JOENSUU H, KELLOKUMPU-LEHTINEN P L, HUOVINEN R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 11-18.
- [16] O'SHAUGHNESSY J, PAUL D, STOKOE C, et al. First efficacy results of a randomized, open-label, phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by docetaxel with or without capecitabine, in high-risk early breast cancer[A]. *Proc SABCS 2010(C)*, Abstract: S2-4.

(张蕾 编辑)