

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00187

## 卡培他滨单药一线治疗 II a 期老年乳腺癌的临床研究

胡 薇,施俊义\*,盛 援,李 莉

第二军医大学长海医院甲乳外科,上海 200433

**[摘要]** **目的:**观察卡培他滨单药一线治疗 II a 期老年乳腺癌的临床疗效和不良反应。**方法:**2002年6月至2005年6月本院收治的71例 II a 期老年乳腺癌,患者术后分别行卡培他滨单药口服化疗(X组)及 CEF 方案化疗(CEF组)。**结果:**X组3年和5年总生存率分别为97.06%、94.12%,复发及转移率为5.88%,均与 CEF 组患者无明显差异( $P>0.05$ )。X组具有口服给药的优势,不良反应以手足综合征为主,发生率82.35%,均可耐受,其胃肠道反应以及骨髓抑制程度等均显著低于 CEF 组( $P<0.01$ ),未有因不良反应减量、中断或放弃化疗者,且无明显化疗恐惧感。**结论:**对于 II a 期老年乳腺癌患者术后采用卡培他滨单药口服化疗疗效可靠,给药方便,不良反应极小,患者对治疗的耐受及依从性佳。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;药物疗法;卡培他滨;老年人

**[中图分类号]** R 737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)02-0187-03

### Clinical observation of capecitabine as first-line monotherapy in elderly patients with II a breast cancer

HU Wei, SHI Jun-yi\*, SHENG Yuan, LI Li

Department of Thyroid and Breast Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To observe the clinical effect and adverse reaction of capecitabine as first-line monotherapy in elderly patients with stage II a breast cancer. **Methods:** From June 2002 to June 2005, 71 elderly patients with stage II a breast cancer received chemotherapy (different scheme: capecitabine group and CEF group) after operation. The efficacies and adverse reactions were evaluated and compared between the two groups. **Results:** The 3-year and 5-year survival rates of patients in capecitabine group were 97.06% and 94.12%, respectively; the relapse rate was 5.88%; all were comparable to those of CEF group. One of the advantages of capecitabine was its oral administration. The adverse effect of capecitabine was mainly hand-foot syndrome, with an incidence of 82.35%, but was tolerable. The gastrointestinal reaction and bone marrow repression in capecitabine group were significantly lower than those in the CEF group ( $P<0.01$ ). There was no giving up of treatment due to adverse reactions or fear of chemotherapy in our group. **Conclusion:** Capecitabine is effective and safe in the treatment of elderly patients with stage II a breast cancer; it is easy to take, with less adverse effects and better patient compliance.

**[KEY WORDS]** breast neoplasms; drug therapy; capecitabine; aged

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(2):187-189]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率及病死率均已跃居女性恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。一直以来化疗在乳腺癌的辅助及解救治疗方面占有极其重要的地位,但采取何种方案既有效又适度仍是个探究中的问题。上海长海医院2002年6月至2005年6月对收治的34例 II a 期老年乳腺癌行卡培他滨单药化疗,并与同期 CEF 方案(cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil)化疗的37例患者对照研究,现报告如下。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 2002年6月至2005年6月本院收治71例 II a 期老年女性乳腺癌,年龄(62±3.25)岁(55~69岁),均绝经,局部接受手术治疗(改良根治或保乳手术),病理淋巴结转移少于3个。术后化疗:卡培他滨(capecitabine, X)单药口服化疗34例,CEF 方案(CTX/EPI/5-FU)静脉化疗37例,激素受体阳性者化疗后加用内分泌治疗。

**[收稿日期]** 2008-09-13 **[接受日期]** 2008-11-18

**[作者简介]** 胡 薇,博士,主治医师. E-mail: huweicj@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81874876, E-mail: shij1@163.com

1.2 方法 卡培他滨单药口服化疗组(X组):希罗达每日2 000 mg/m<sup>2</sup>,分2次,口服14 d,21 d为1周期,治疗6周期;CEF方案静脉化疗组(CEF组):环磷酰胺(CTX)600 mg/m<sup>2</sup>、表柔比星(EPI,法玛新)75 mg/m<sup>2</sup>、5-氟尿嘧啶(5-FU)500 mg/m<sup>2</sup>,第1日静滴,21 d为1周期,治疗6周期。

每次化疗前复查血常规、肝肾功能、心功能,按WHO标准评估急性和亚急性毒性作用(0~Ⅳ度),按Karnofsky评分评估生活质量,以视觉模拟尺度表(visual analogue scale)评估对化疗的心理困扰程度。

1.3 随访 随访项目包括复发、转移时间,生存时间。随访方式主要为电话或信函、定期复查时的询问调查。定期复查指术后2年内每3个月复查1次,以后每半年1次。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,组间差异比较采用 $\chi^2$ 检验,总体生存率采用Kaplan-Meier分析,log-Rank检验。不良反应采用Fisher精确概率法进行检验。

2 结果

2.1 临床疗效 两组一般资料均衡,无显著差异( $P>0.05$ ,表1),具有可比性。X组患者失访4例,死亡2例(其中1例与肿瘤转移相关),3年和5年总生存率分别为96.97%、93.33%(剔除失访者),复发及转移率为6.67%。CEF组患者失访6例,死亡3例(其中2例与肿瘤转移相关),3年和5年总生存率分别为96.67%、90.32%,复发及转移率为6.45%。两组临床疗效无明显差异( $P<0.01$ )。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between two groups

Group	n	Age(year)	Pathologic type(n)					Karnofsky score	
			Ductal carcinoma	Lobular carcinoma	Mucous adenocarcinoma	ER(-)	PR(-)		HER-2(##)
X	34	64±4.13	24	12	3	7	8	5	89±5.23
CEF	37	61±2.57	28	11	2	9	11	6	93±6.15

X:Capecitabine; CEF:Cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil;ER:Estrogn receptor; PR:Progesterone receptor; HER-2:Human epidermal growth factor receptor-2

2.2 不良反应 X组患者全部足量完成化疗(100%),CEF组患者完成化疗31例(83.78%),4例仅完成4周期化疗,2例仅完成2周期化疗,其中表柔比星用量在1~2周期后因不良反应剧烈而下调为原剂量的80%~90%。两组化疗相关的不良反应主要为恶心、呕吐、口腔溃疡,中性粒细胞减少,转氨酶升高,心肌缺血,两组间严重程度具有统计学

差异( $P<0.01$ ,表2)。X组手足综合征突出,一般发生于3个疗程后,I、Ⅱ度73.53%,Ⅲ度8.82%,口服维生素B<sub>6</sub>能缓解症状;而CEF组的静脉炎折磨着该组每例患者,为减少静脉炎留置的PICC管也提高日常护理要求。化疗期间生活质量Karnofsky评分X组(90±5.46)、CEF组(78±4.92),两组差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表2 两组不良反应比较

Tab 2 Comparison of adverse reactions between two groups

Adverse effect	I + II		III + IV	
	X(n=34)	CEF(n=37)	X(n=34)	CEF(n=37)
Gastrointestinal response	4(11.7)	30(81.08)**	0	7(18.92)**
Neutropenia	3(8.82)	23(62.16)**	0	4(10.81)
Liver injury	2(5.88)	9(24.32)**	0	1(2.70)
Cardiac toxicity	2(5.88)	8(21.62)**	0	1(2.70)
Hand-foot syndrome	25(73.53)	0**	3(8.82)	0**

\*\*  $P<0.01$  vs X group. X:Capecitabine; CEF:Cyclophosphamide+epirubicin+5-fluorouracil

2.3 化疗期间心理状态 本研究发现CEF组患者100%(37/37)存在轻至中重度心理困扰,其中86.49%(32/37)自我评价心理困扰 $\geq 4$ 分,其主要

的困扰是对化疗不良反应的恐惧,对是否能承受或坚持化疗的焦虑、抑郁。而X组对化疗基本无明显心理困扰,未见自我评价心理困扰 $\geq 4$ 分者, $<4$ 分

者也仅占 5.88%(2/34)。两组患者化疗期间心理状态差异显著( $P<0.01$ )。

### 3 讨论

随着社会老龄化程度的增加,我国老年女性乳腺癌发病率更有所增加。老年人乳腺癌与中青年相比,其疾病发展较慢、侵袭性较低、雌激素受体(ER)阳性率较高。老年患者对较大手术耐受力差、对化疗药物毒副反应承受力有限,因此在尽可能缩小手术范围、减小手术创伤的基础上结合恰当的全身辅助治疗成为治疗的主导。随机临床试验提示辅助化疗在改善大于 70 岁的乳腺癌患者的生存率方面未见优势<sup>[2]</sup>,但 70 岁以下的老年人辅助化疗仍对生存率有改善。故对 70 岁以下绝经期乳腺癌患者采取何种化疗在保证疗效的基础上又能减小毒副反应是一项有挑战性的课题。

从 20 世纪 80 年代起蒽环类药物被公认为治疗乳腺癌最有效的药物之一,因其心脏毒性等不良反应的影响,限制了其在老年患者中的广泛应用。1998 年 5 月卡培他滨(希罗达)作为具有靶向作用的口服氟尿嘧啶类制剂,由美国食品与药品监督管理局批准用于治疗对标准疗法耐药的转移性乳腺癌,目前在转移性乳腺癌二、三线治疗中的疗效也已得到公认<sup>[3-4]</sup>,与他药联合一线治疗进展或复发性乳腺癌均见报道<sup>[5-6]</sup>。

卡培他滨的生物靶向作用在于令胸苷磷酸化酶(TP,催化无毒性的 5-氟尿嘧啶前体生成具有细胞毒活性 5-FU)在多数实体瘤中活性高于正常组织<sup>[7]</sup>,例如乳腺癌,所以卡培他滨具有独特的抗肿瘤作用以及对正常组织毒性较小的高选择性,尤其适合耐受力差的老年患者。

本院乳腺外科在 2002 年 6 月至 2005 年 6 月对 34 例Ⅱa 期老年乳腺癌患者(55~69 岁,绝经)采用口服卡培他滨单药一线治疗,其 3 年和 5 年总生存率分别为 97.06%、94.12%,复发及转移率为 5.88%,获得了与 CEF 方案化疗患者相似的疗效,而不良事件发生少,其胃肠道反应以及骨髓抑制程度均显著低于 CEF 方案组,未有因不良反应减量、中断或放弃化疗者。CEF 组化疗患者在化疗期间不但拥有可以从实验室检验、检查体现出的众多生

理上的不适,所有患者在心理上均受到强烈困扰,主要为对化疗不良反应的恐惧,对是否能承受或坚持化疗的焦虑、抑郁,有些患者对类似表柔比星的红色液体,对着白衣的医务人员均能诱发胃肠反应,该组所有患者表柔比星均因不良反应减量使用,其中 6 例(16.22%)最终中止化疗。而 X 组患者对化疗无明显心理困扰,均能足量全程做完化疗。卡培他滨的不良反应主要为手足综合征,可耐受,其突出的优势是口服给药,不仅方便,更杜绝了静脉炎,极大地改善了患者化疗期间的生活质量。

总之,对于Ⅱa 期老年乳腺癌患者术后采用卡培他滨单药口服化疗疗效可靠,给药方便,不良反应小,患者对治疗的耐受及依从性佳。

### [参考文献]

- [1] AIRT Working Group. Italian cancer figures—report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates[J]. *Epidemiol Prev*, 2006, 30(1 Suppl 2):8-10,12-28,30-101.
- [2] Du X L, Jones D V, Zhang D. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for node-positive operable breast cancer in older women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60:1137-1144.
- [3] Fumoleau P, Lartigand R, Clippe C, Dièras V, Orfeuvre H, Lesimple T, 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: 536-542.
- [4] Saeki T, Kimura T, Toi M, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2006, 13:49-57.
- [5] Pagani O, Sessa C, Nolè F, Munzone E, Crivellari D, Lombardi D, et al. Dose-finding study of weekly docetaxel, anthracyclines plus fluoropyrimidines as first-line treatment in advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16:1609-1617.
- [6] Morita S, Toi M, Kobayashi T, Ito Y, Hozumi Y, Ohno S, et al. Application of a continual reassessment method to a phase I clinical trial of capecitabine in combination with cyclophosphamide and epirubicin(CEX) for inoperable or recurrent breast cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34:104-106.
- [7] Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue[J]. *Eur J Cancer*, 1998, 34:1274-1281.

[本文编辑] 尹 茶