

【全科临床研究】

希罗达治疗老年晚期耐药乳腺癌的临床观察

杜忠海, 牛术仙, 王晓玲

【摘要】 目的 观察希罗达治疗蒽环类紫杉类耐药的老年晚期乳腺癌患者的临床疗效。方法 希罗达每日 2 500 mg/m², 分 2 次, 口服 14 d, 21 d 为一周期, 治疗 4~6 周期。结果 32 例患者共化疗 172 个周期, 总有效率为 28.1% (9/32), 临床获益率 (CR + PR + SD) 为 71.9% (23/32)。不良反应以手足综合症、腹泻、口腔炎常见, 但均可耐受。结论 希罗达治疗蒽环类紫杉类耐药的老年晚期乳腺癌患者安全性好, 可获得较好的疗效, 且能延长患者生存期, 改善生活质量。

【关键词】 希罗达; 老年患者; 乳腺癌

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1672-1764(2008)01-0044-02

Clinical Study of Xeloda in Treatment of Drug Resistant Advanced Breast Cancer in Elderly Patients DU Zhong-hai, NIU Shu-xian, WANG Xiao-xing. Cancer Center of Weifang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong 261041, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Xeloda (Capecitabine) in treatment of anthracycline and paclitaxel resistant advanced breast cancer in elderly patients. Methods The patients were given Xeloda at a dose of 2 500 mg/(m² · day) divided into twice daily doses for 14 days of 21-day cycle. The treatment lasted for 4~6 cycles. Results Thirty-two patients received 172 cycles of chemotherapy with Xeloda. Overall response rate was 28.1% (9/32). The clinical benefit response rate (CR + PR + SD) was 71.9% (23/32). The common side effects including hand-foot syndrome, diarrhea and stomatitis were tolerable. Conclusions Xeloda is safety and effective for elderly patients with anthracycline and paclitaxel resistant advanced breast cancer, could elongate survival time of patients and improve life quality.

【Key words】 Xeloda; Elderly Patients; Breast Cancer

乳腺癌是妇女中常见的恶性肿瘤, 全世界每年约有 120 万妇女患乳腺癌。在我国某些大城市如上海已升至女性恶性肿瘤的首位。目前蒽环类和紫杉类是治疗腋下 LN(+) 和 HER-2 强阳性乳腺癌的一线化疗药物^[1], 但部分患者对蒽环类和紫杉类药物产生耐药。对这种复发型的老年患者, 由于往往合并有心、肝、肾等慢性基础疾病, 选择化疗方案十分棘手。我们 2003 年 8 月-2004 年 12 月开始对 32 例蒽环类、紫杉类耐药的晚期乳腺癌患者采用希罗达治疗, 取得了良好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组 32 例乳腺癌患者, 均经病理组织学或细胞学检查确诊, 年龄 65~80 岁, 中位年龄 72.3 岁, KPS 评分 70 分以上, 无化疗禁忌证。其中浸润性导管癌 18 例, 髓样癌 1 例, 粘液腺癌 1 例, 乳头派杰病 (Paget) 1 例, 浸润性小叶癌 1 例, 硬癌 3 例, 单纯癌 6 例。根据 TNM 国际分期法 (UICC, 1997) III a 期 9 例, III b 期 8 例, IV 期 15 例。既往应用含蒽环类化疗方案 15 例, 含紫杉类方案 3 例, 蒽环类和紫杉类方案 14 例。其中 ER (+)、PR (+)、HER-2 (-) 4 例; ER (+)、PR (+)、HER-2 (+) 4 例; ER (+)、PR (-)、HER-2 (-) 4 例; ER (+)、PR (-)、HER-2 (+) 4 例; ER (-)、PR (+)、HER-2 (-) 3 例; ER (-)、PR (+)、HER-2 (+) 3 例; ER (-)、PR (-)、HER-2 (-) 1 例; ER (-)、PR (-)、HER-2 (+) 9 例。32 例病例中有 18 例合并有其它基础疾病, 其中合并心脏病 12 例, 慢性肺疾病 6 例。预计生存时间 3 个月以上。

1.2 治疗方法 希罗达每日 2 500 mg/m², 分 2 次在早晚饭后半小时吞服。连续服用 14 d, 停药 7 d, 21 d 为一周期。所有病例均接受 4 周期以上治疗, 其中 4 周期化疗者 6 例, 5 周期化疗者 8 例, 6 周期化疗者 18 例 (根据肿瘤缓解情况, 决定用药疗程)。有内分泌治疗指征者治疗结束后加用内分泌治疗^[2]。化疗周期内每周复查血常规、肝肾功能及心电图, 如在正常范围内则按期进行, 若白细胞在 3.0 × 10⁹/L 以下时, 给予 G-CSF 或 GM-CSF 治疗。

作者单位: 261041 山东省潍坊市市中医院肿瘤中心

1.3 评价标准 根据 WHO 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病变稳定 (SD) 和进展 (PD), 以 CR + PR 为有效。毒副反应分度按 WHO 标准, 分为 0~IV 度。生活质量评价: 对患者进行 QLQ-C30 问卷和 BFI 量表评价。QLQ-C30 生活质量评分提高为改善, 治疗前后相差 10 分表明差异有统计学意义。BFI 量表乏力评分降低表明乏力状况有改善。疗效及生活质量评价均在治疗结束后 4 周进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析, 组间差异比较采用 χ^2 检验, 总体生存率采用 Kaplan-meier 分析。

2 结果

2.1 近期疗效 32 例患者中完成 4 周期化疗者 6 例, 完成 5 周期化疗者 8 例, 完成 6 周期化疗者 18 例, 均可评价疗效。32 例患者中 CR 1 例, PR 8 例, 总有效率为 28.1%, 临床获益率 (CR + PR + SD) 为 71.9%。具体见表 1。

表 1 希罗达治疗 32 例老年晚期乳腺癌的近期疗效 (例)

分期	n	CR	PR	SD	PD	RR(n, 有效率)
III 期	17	1	4	8	4	5(29.4)
IV 期	15	0	4	6	5	4(26.7)
合计	32	1	8	14	9	9(28.1)

2.2 生活质量 32 例患者综合生活质量改善率为 62.5%, 其中 PR 患者为 100%, SD 患者为 64.3% (9/14), PD 患者为 22.2% (2/9)。PR 患者生活质量改善与 SD 患者相比, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 表明生活质量改善与疗效呈正相关。乏力症状作为一项独立的临床症状, 在治疗前有此症状者总的缓解率为 65.6% (21/32), 其中 PR 患者缓解率达 100%, SD 患者缓解率为 71.3% (10/14), 即使在 PD 患者中仍有 22.2% (2/9) 的患者曾经出现过乏力症状的缓解, 出现乏力症状缓解的中位时间为 15 d。

2.3 生存期及生存率评价 本组患者最长随访期为 36 个月, 随访率为 96.6%, 失访者按死亡计算。本组中位生存期为 12.3 (4.1~36.0) 个月, 其中 3 人 (CR 1 人, PR 2 人) 继续接受希罗达治疗 6 周期, CR 者接受标准剂量赫塞汀 1 年。疾病进展时间 (TTP) 为 7.8 (2.0~34.5) 个月, 1 年生存率为 28.8%, 2 年生

存率为 18.8%。

2.4 毒副反应 32 例患者共化疗 172 个周期,毒副反应见表 2。可见骨髓抑制多为轻中度,2.3% 的化疗周期有Ⅲ度及Ⅳ度白细胞下降,经注射 G-CSF 能很快恢复正常,有 44.8% 的化疗周期发生手足综合症,其中达到Ⅲ度及Ⅳ度化疗周期为 8.7%,腹泻达到Ⅲ度及Ⅳ度的化疗周期为 11.6%,心肝肾功能受损者较少见,未发生化疗相关性死亡。

表 2 希罗达治疗 32 例老年晚期乳腺癌的毒副反应(周期/例)

毒性表现	毒性反应分级					Ⅲ + Ⅳ (%)
	0	I	II	III	IV	
白细胞减少	104/19	48/9	16/3	4/1	0/0	2.3/3.1
血小板下降	134/25	22/4	11/2	5/1	0/0	2.9/3.1
血红蛋白下降	119/22	34/6	16/3	3/1	0/0	1.7/3.1
恶心呕吐	114/22	40/7	12/2	6/1	0/0	3.5/3.1
腹泻	97/17	30/6	25/5	20/4	0/0	11.6/12.5
手足综合症	95/18	39/7	23/4	15/3	0/0	8.7/9.4
口腔炎	127/24	22/4	12/2	11/2	0/0	6.4/6.3

3 讨论

乳腺癌是妇女中最为常见的恶性肿瘤,治疗手段包括手术治疗、放射治疗、化学治疗、内分泌治疗和新的生物治疗。乳腺癌的化疗药物从 20 世纪 70 年代环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶,发展到 80 年代含蒽环类药物(阿霉素、表阿霉素),90 年代紫杉醇、多西紫杉醇的联合化疗方案,成为乳腺癌复发转移最有活性的解救治疗方案之一。但仍有部分患者治疗中出现:辅助治疗后 1 年内乳腺癌复发;治疗时病情进展;治疗开始有效,继续治疗时病情进展。即出现了蒽环类、紫杉类耐药^[3]。蒽环类治疗失败的患者可选择的方案主要有 XT(卡培他滨,多西紫杉醇)、GT(吉西他滨,紫杉醇)。而紫杉类治疗失败的患者目前尚无标准方案推荐^[4]。

希罗达(卡培他滨)是新一代肿瘤内激活的氟尿嘧啶前体药物,在肿瘤内经过胸苷磷酸化酶的活化,生成具有细胞毒性的氟尿嘧啶,对肿瘤细胞具有较高的选择性。卡培他滨的主要不良反应与长时间静滴氟尿嘧啶相似,但手足综合症更为突出,其它不良反应如骨髓抑制、恶心、呕吐均不多见^[5-6]。对于经典方案治疗无效的转移性乳腺癌患者,希罗达单药有效率可达 18%~26%,生存期约为 1 年。Blum^[7]的一项多中心Ⅱ期临床试验对 163 例泰素 2 疗程以上治疗无效的转移性乳腺癌患者口服希罗达治疗,用法为希罗达 1 250 mg/m²,2 次/d,口服 14 d,21 d 为一疗程,根据肿瘤缓解情况决定用药疗程。结果显示总有效率为 22%,其中 CR 为 1.8%,SD 为 43.2%,中位生存期为 12.6 月。另王涛等报道在中国进行的单药希罗达治疗复

发转移性乳腺癌的结果,有效率为 27.3%^[8]。我们采用希罗达治疗老年晚期蒽环类、紫杉类耐药的乳腺癌患者,Ⅲ期及Ⅳ期的有效率分别为 29.4%、26.7%,总有效率为 28.1%。中位生存期为 12.3 月,1 年生存率为 28.8%,2 年生存率为 18.8%。不良反应主要为手足综合症、腹泻和口腔炎,对骨髓造血系统影响较小,经 G-CSF 等对症治疗可以恢复,未发生因毒副反应终止治疗或死亡,所有患者均能耐受,与 Blum 等^[7]报道的结论相吻合。本研究结果表明:希罗达对转移性乳腺癌患者单药治疗疗效高,安全性好,骨髓抑制发生率低,并能延长患者生存期,改善生活质量。尤其适用于经过多程蒽环类、紫杉类药物治疗,骨髓功能、心功能较差合并其它慢性基础疾病的老年人。希罗达是治疗蒽环类、紫杉类耐药老年晚期乳腺癌较理想的化疗药物。

参考文献

- [1] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer[J]. Clin Oncol, 2003, 21: 976-983.
- [2] 江泽飞, 宋三泰. 乳腺癌的内分泌治疗[M]//韩锐, 孙燕, 主编. 新世纪癌的化学预防与药物治疗. 北京: 人民军医出版社, 2005: 840-844.
- [3] 徐兵河. 蒽环类耐药性乳腺癌的治疗策略[M]//孙燕, 马军, 主编. 中国临床肿瘤学教育专刊(2006). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006: 330-337.
- [4] 江泽飞, 王涛. 乳腺癌治疗的基本原则和新动向[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(8): 567-573.
- [5] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. Clin Oncol, 2001, 19: 4097-4106.
- [6] Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral Capecitabine Versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study[J]. Clin Oncol, 2001, 19: 2282-2292.
- [7] Blum, SH Kuo, WP Su, et al. A phase II trial of docetaxel, capecitabine, and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. Paper presented at: 41th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2005, Orlando, Florida, Abstract: 861.
- [8] 王涛, 江泽飞, 宋三泰, 等. 单药希罗达治疗复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(6): 379.

(收稿日期: 2007-07-11)

《全科医学临床与教育》杂志 2008 年征订征稿启事

《全科医学临床与教育》杂志(ISSN:1672-3686 CN:33-1311/R)是由国家教育部主管、浙江大学主办的国家级学术性期刊。该刊将尽力满足全科医学教学和临床的需要,做到理论与实践结合,普及与提高并重,活跃学术思想,促进改革创新,强调刊物的科学性、思想性、先进性、启发性和实用性。刊物适合全体医务工作者,重点是全科医师、从事全科医学科研和教学工作的人员、医学院校广大师生及参与全科医师培训工作的临床专科医师。栏目主要有述评、专论、论著、临床研究、基础研究、教学探索、专题研讨、经验交流、卫生保健、院前急救、病例讨论、病例报告、综述、讲座、学术动态、读者信箱、消息等。

《全科医学临床与教育》稿件范围:全科医学领域的基本理论知识和新进展、全科医学临床或教育领域的科研成果或阶段性报告、临床诊治经验、医学教育实践总结、急诊急救、相关药物与药理、社区健康教育、疾病监测和社区卫生管理等,尤其欢迎跨学科的理论与实践、探索与总结。

《全科医学临床与教育杂志》为双月刊,已被中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、万方数据-数字化期刊群等多家数据库收录。国内外公开发行,大 16 开,88 页,每期订价 7.50 元,全年 45.00 元。编辑部常年办理邮购。

* 可向本刊编辑部订订

* 征订及来稿请寄:浙江省杭州市庆春东路 3 号《全科医学临床与教育》杂志社编辑部(邵逸夫医院内)

* 邮政编码:310016

* 联系电话:0571-86006650

* 传真:0571-86974588

* E-mail: quankeyixue@hotmail.com