

# 甲磺酸阿帕联合卡培他滨三线治疗晚期三阴性乳腺癌患者临床研究

刘鹏飞 郭彦伟 张红巧 张剑 李玉 何依珊

(郑州大学第五附属医院肿瘤内科 河南郑州 450052)

**摘要:**目的:研究甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨三线治疗晚期三阴性乳腺癌患者的临床疗效。方法:选取 143 例晚期三阴性乳腺癌患者作为研究对象,回顾性分析其临床资料,根据药物治疗方式不同分为对照组 71 例和观察组 72 例。对照组采用卡培他滨治疗,观察组采用甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨治疗,比较两组近期治疗效果和不良反应。结果:观察组客观缓解率为 41.67%、疾病控制率为 81.94%,明显高于对照组的 29.58%、67.61%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者 I~II 级主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、乏力和手足综合征,III~IV 级主要不良反应为胃肠道反应、高血压;两组 I~II 级和 III~IV 严重不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨三线治疗晚期三阴性乳腺癌有利于提高疗效,且未明显增加不良反应。

**关键词:**晚期三阴性乳腺癌;甲磺酸阿帕替尼;卡培他滨;三线治疗

中图分类号:R737.9

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.10.021

三阴性乳腺癌是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)均阴性的一种特殊类型乳腺癌。临床显示这种类型乳腺癌患者约占所有乳腺癌病理类型的 10%,具有特殊的生物学行为以及临床病理特征<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌具有侵袭性强、恶性程度高、预后差的特点<sup>[2]</sup>。三阴性乳腺癌晚期的病情严重,且目前临床治疗方法有限,导致预后较差,远处转移发生率高。当前方兴未艾的 PD-1/PD-L1 类药物和新的靶向药物大多还在 III 期临床研究阶段,且多数主要针对早期三阴性乳腺癌。近年来,以新生血管为靶点的靶向药物甲磺酸阿帕替尼在晚期恶性肿瘤治疗中取得较高的临床评价。本研究探讨甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨三线治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效和安全性。现报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析我院 2018 年 5 月~2020 年 3 月收治的 143 例晚期三阴乳腺癌女性患者临床资料,根据药物治疗方式不同分为对照组 71 例和观察组 72 例。对照组年龄 23~76 岁,平均(48.5±6.2)岁;绝经 50 例,未绝经 21 例;病理分型:浸润性导管癌 58 例,单纯癌 5 例,髓样癌 8 例;转移部位:肝转移 14 例,肺转移 28 例,淋巴结转移 10 例,骨转移 19 例。观察组年龄 25~75 岁,平均(47.3±5.6)岁;绝经 49 例,未绝经 23 例;病理分型:浸润性导管癌 59 例,单纯癌 7 例,髓样癌 6 例;转移部位:肝转移 12 例,肺转移 31 例,淋巴结转移 11 例,骨转移 18 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予卡培他滨片(国药准字 H20133365)治疗,3 000 mg/d,分早晚 2 次于饭

后半小时用水吞服,连用 2 周,休息 1 周,3 周为一个周期,治疗 6 个周期。可根据不良反应程度调整剂量,最低剂量为 2 000 mg/d。观察组在对照组基础上另外予以甲磺酸阿帕替尼片(国药准字 H20140103)口服治疗,起始剂量为 500 mg/d,1 次/d,后根据具体情况调整剂量,最低 250 mg/d,3 周为一个周期,治疗 6 个周期。每周监测血常规、肝功能、肾功能、凝血功能等。

**1.3 观察指标** (1)疗效。每 2 个周期对所有患者进行可测量病灶测定,并进行影像学肿瘤评估(总当毒性通过剂量调整后仍不能耐受,疾病进展,患者死亡时出组)。治疗 6 个周期后评估并对比两组疗效。根据 RECIST 实体瘤评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。CR:所有目标病灶消失;PR:基线病灶长径缩小 $\geq 30\%$ ;PD:出现新病灶或者基线病灶长径增加 $> 20\%$ ;SD:病灶基线长径缩小但未达到 PR,或病灶基线长径增加但未达到 PD。客观缓解率(ORR)=CR 率+PR 率,疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。两组均至少完成 2 个周期的治疗,治疗过程中未出现治疗相关的死亡病例。(2)记录并比较两组不良反应发生情况,包括骨髓抑制、高血压、乏力、手足综合征、出血、胃肠道反应。

**1.4 统计学分析** 本研究所有数据均使用 SPSS21.0 软件进行统计学分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )进行描述,采用  $t$  检验;计数资料采用%描述,采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组近期临床疗效对比** 观察组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组近期临床疗效对比[例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	71	1(1.41)	20(28.17)	27(38.03)	23(32.39)	21(29.58)	48(67.61)
观察组	72	6(8.33)	24(33.33)	29(40.28)	13(18.06)	30(41.67)	59(81.94)
$\chi^2$						13.892	24.507
P						<0.05	<0.05

表 2 两组不良反应对比[例(%)]

不良反应	组别	n	中性粒细胞减少	白细胞减少	胃肠道反应	高血压	乏力	手足综合征	出血
I~II级	对照组	71	22(30.99)	33(46.48)	34(47.89)	10(14.08)	32(45.07)	24(33.80)	2(2.82)
	观察组	72	21(29.17)	34(47.22)	31(43.06)	18(25.00)	31(43.06)	25(34.72)	4(5.56)
$\chi^2$			1.485	1.189	1.509	2.704	1.073	1.262	0.904
P			0.173	0.184	0.239	0.100	0.215	0.174	0.342
III~IV级	对照组	71	6(8.45)	0(0.00)	16(22.54)	8(11.27)	3(4.23)	2(2.82)	3(4.23)
	观察组	72	7(9.72)	1(1.39)	17(23.61)	17(23.61)	3(4.17)	3(4.17)	6(8.33)
$\chi^2$			1.120	1.081	1.072	3.280	1.062	1.093	1.338
P			0.214	0.228	0.144	0.072	0.218	0.243	0.247

### 3 讨论

晚期三阴性乳腺癌预后差，中位生存期仅为 1 年左右，必要时积极联合化疗对改善其预后具有重要意义。为晚期三阴性乳腺癌患者寻找能够提高临床疗效的治疗药物是医学研究领域的热点和难点。卡培他滨是一种对癌细胞具有高选择性的口服抗癌药物，经胃肠道完整吸收，到达癌组织后转化为氟尿嘧啶，影响癌细胞 DNA 合成，从而发挥抗癌作用<sup>[3]</sup>。临床研究表明，卡培他滨可以作为转移性乳腺癌的一线 and 二线治疗，病情缓解率高，可获得很好的临床效果<sup>[4]</sup>。甲磺酸阿帕替尼是一款我国自主研发的抗血管生成的靶向治疗药，也是胃癌靶向药唯一的口服剂型，主要作用于 VEGFR 受体，抑制肿瘤血管生成的作用，适用于二线化疗失败后的晚期、转移性胃癌或胃食管结合部癌<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示，观察组 ORR 为 41.67%、DCR 为 81.94%，明显高于对照组的 29.58%和 67.61%，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的效果明显优于单独卡培他滨治疗，与以往研究结果基本一致。血管生成在肿瘤的生长、发展和扩散转移过程中起着重要作用。肿瘤组织在生长的过程中由血管生长因子铺陈管道，为癌细胞营养筑起“安乐窝”<sup>[6]</sup>。甲磺酸阿帕替尼作为抗血管生成的靶向药，可通过定点攻击为癌细胞提供营养的血管生长因子，高选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点，阻断下游信号转导，抑制肿瘤组织新血管生成，剥夺肿瘤的氧气和营养供给，实现抑制肿瘤的目的。因此，甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的效果更佳。本研究中两组 I~II 级和 III~IV 严重不良反

2.2 两组不良反应对比 两组 I~II 级主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、乏力和手足综合征，III~IV 级主要不良反为胃肠道反应、高血压。两组 I~II 级和 III~IV 严重不良反应发生率比较( $P > 0.05$ )。见表 2。

应发生率比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在抗血管生成药物中，小分子的抗血管生成药物有半衰期较短的优势，甲磺酸阿帕替尼半衰期只有 8 h，因此当患者的不良反应较轻时，可对症处理，维持原剂量治疗并继续观察。甲磺酸阿帕替尼常见不良反应为高血压、蛋白尿、胃肠道反应、骨髓抑制、手足综合征、乏力、出血等，若出现 2 级以上毒性反应后，也可通过剂量调整的方式来解决，即通过降低剂量，使其毒性反应得到较好的控制。事实上，本研究患者多为老年患者，多数合并高血压等基础疾病，但通过合理、科学的药物剂量调整，有效的辅助用药，全程最优化的管理，大多数可以缓解。甲磺酸阿帕替尼副作用是可预期、可管理的，且与疗效呈正相关，因此在医生的指导下，配合健康教育、预防措施和治疗干预，科学正确地使用药物，无须过多地担心甲磺酸阿帕替尼的副作用。

综上所述，甲磺酸阿帕替尼联合卡培他滨三线治疗晚期三阴性乳腺癌，有利于提高疗效，且未明显增加不良反应，具有较高应用价值。

#### 参考文献

- [1]周学慧,陈琰,杨永涛.阿帕替尼联合长春瑞滨致晚期乳腺癌患者急性肝衰竭[J].药物不良反应杂志,2019,21(1):69-70.
- [2]陈锡康,田华琴.三阴性乳腺癌的治疗现状及进展[J].西部中医药,2018,31(11):135-140.
- [3]吴骥,郑向欣,顾书成,等.吉非替尼联合卡培他滨对复发转移三阴性乳腺癌的疗效分析[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(5):369-372.
- [4]田美娟,王丽,张佳,等.口服小剂量环磷酰胺联合卡培他滨维持治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效[J].现代肿瘤医学,2019,27(12):2097-2100.
- [5]李义慧,周洋,刘媛媛,等.应用 PEM-D 系统评估阿帕替尼治疗晚期乳腺癌患者后整体心身变化及疗效观察[J].中国医药,2020,15(6):894-897.
- [6]单宏杰,肖迎利,李红,等.低剂量阿帕替尼联合卡培他滨在多线治疗失败的晚期乳腺癌中的疗效观察[J].重庆医学,2019,48(16):2800-2803.

(收稿日期: 2021-02-22)

欢迎广告惠顾!

欢迎投稿!

欢迎订阅!