

口服卡培他滨和环磷酰胺治疗转移性乳腺癌的II 期临床研究: SWOG S0430研究

ANNE F. SCHOTT,^a WILLIAM E. BARLOW,^b KATHY S. ALBAIN,^c HELEN K. CHEW,^d JAMES L. WADE, III,^e KEITH S. LANIER,^f DANIKA L. LEW,^g DANIEL F. HAYES,^a JULIE R. GRALOW,^h ROBERT B. LIVINGSTON,ⁱ GABRIEL N. HORTOBAGYI^j

^aUniversity of Michigan, Division of Hematology/Oncology, Ann Arbor, Michigan, USA; ^bCancer Research and Biostatistics, Seattle, Washington, USA; ^cLoyola University Chicago Stritch School of Medicine, Cardinal Bernardin Cancer Center, Maywood, Illinois, USA; ^dUniversity of California at Davis Cancer Center, Division of Hematology/Oncology, Sacramento, California, USA; ^eCentral Illinois Community Clinical Oncology Program/Cancer Care Specialists of Central Illinois, Decatur, Illinois, USA; ^fColumbia River Oncology Program Community Clinical Oncology Program/Providence Oncology & Hematology Care Clinic Westside, Portland, Oregon, USA; ^gSWOG Statistical Center, Seattle, Washington, USA; ^hSeattle Cancer Care Alliance/University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁱUniversity of Arizona Cancer Center, Hematology/Oncology Section, Tucson, Arizona, USA; ^jThe University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

关键词. 转移性乳腺癌 • 卡培他滨 • 环磷酰胺 • 口服治疗

Disclosures: Anne F. Schott: None; William E. Barlow: None; Kathy S. Albain: None; Helen K. Chew: None; James L. Wade, III: None; Keith S. Lanier: None; Danika L. Lew: None; Daniel F. Hayes: Immunicon Corporation, University of Michigan (IP); BioMarker Strategies (C/A); Pfizer, Novartis, Verdex (Johnson and Johnson) (RF); Julie R. Gralow: None; Robert B. Livingston: None; Gabriel N. Hortobagyi: Genentech, Sanofi, Allergan, Merck, Taivex (CA); Novartis (C/A, RF).

Section Editor: **Kathleen Pritchard:** Novartis, Roche, AstraZeneca, Pfizer, Abraxis, Boehringer-Ingelheim (C/A, H).

Reviewers "A," "B," and "C": None.

(C/A) Consulting/advisory relationship; (RF) Research funding; (E) Employment; (H) Honoraria received; (OI) Ownership interests; (IP) Intellectual property rights/inventor or patent holder; (SAB) Scientific advisory board

LEARNING OBJECTIVES:

After completing this course, the reader will be able to:

1. Compare outcomes in patients treated with capecitabine plus CPA with those of capecitabine monotherapy and combination therapy with bevacizumab, sorafenib, or ixabepilone.
2. Identify patients for whom single-agent capecitabine is recommended.

CME

This article is available for continuing medical education credit at CME.TheOncologist.com.

摘要

背景 由于多数患者相比静脉给药更倾向于选择口服治疗方案, 用于治疗转移性乳腺癌 (MBC) 的口服制剂受到越来越广泛的关注。本试验对卡培他滨和

环磷酰胺 (CPA) 这一治疗 MBC 的简单口服联合用药进行评价。

方法 本试验设计采用实体肿瘤疗效评价标准

Correspondence: Anne F. Schott, M.D., University of Michigan, Division of Hematology/Oncology, 24 Frank Lloyd Wright Drive, Suite A3400, PO Box 483, Ann Arbor, Michigan 48106, USA. Telephone: 734-998-7172; Fax: 734-998-7118; e-mail: aschott@med.umich.edu Received July 11, 2011; accepted for publication November 7, 2011; first published online in *The Oncologist Express* on January 20, 2012. ©AlphaMed Press 1083-7159/2012/\$40.00/0 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0235>

(RECIST) 以确定联合治疗于 MBC 中能否达到 42% 的缓解率 (RR)。入组标准要求为曾接受过两个或更少化疗方案的 MBC 患者。其中, 雌激素受体阳性 MBC 患者必须内分泌治疗进展。对于有可测量病灶或粘蛋白 (MUC)-1 抗原水平升高的患者, 在 21 天的一个治疗周期中, 第 1-14 天每天给予 100mg CPA, 第 8-21 天每天两次给予 1500mg 卡培他滨。

结果 96 例患者中, 中位无进展生存期 (PFS) 为 5.9 个月 [95% 置信区间 (CI), 3.7~8.0 个月], 中位总生存期 (OS) 为 18.8 个月 (95% CI, 13.1~22.0 个月)。80 例有可测量病灶的患者 RR 为 36% (95% CI, 26%~48%); 46 例 MUC-1 抗原水平升

高的患者中 15 例治疗有效, RR 为 33% (95% CI, 20%~48%)。毒性反应较轻, 无治疗相关性死亡。

结论 与卡培他滨单独给药, 卡培他滨和贝伐珠单抗、索拉非尼或伊沙匹隆联合给药相比, 卡培他滨和 CPA 联合给药组的 PFS, OS, 以及 RR 结果均更令人满意。其他药物与卡培他滨的联用并未改善 MBC 患者的 OS, 而本单组研究也尚不能确定 CPA 加用于卡培他滨联合于未经选择 MBC 患者的潜能。当延长 OS 为目的时, 临床医生应选择单药卡培他滨。 *The Oncologist* 2012;17:179-187

前言

治疗转移性乳腺癌 (MBC) 的口服制剂受到越来越广泛的关注, 主要是由于相比静脉注射、在医院、诊所治疗, 患者更倾向于选择口服的、家庭治疗方案^[1]。然而, 通常患者不会为了选择口服制剂而忽视药物疗效^[2], 也不会采用比静脉注射毒性更高的口服治疗方案^[3]。综合考虑以上影响因素, 本试验致力于为 MBC 患者的治疗制定一套有效、耐受性良好、完全口服的联合化疗方案。

采用临床批准的口服制剂卡培他滨和环磷酰胺 (CPA) 进行联合治疗, 有两方面独立的科学依据。首先, 卡培他滨和 CPA 理论上具有潜在的协同作用。卡培他滨是一种口服的 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 前药, 倾向于在肿瘤组织内转化为 5-FU, 经过一个三步的过程由胸苷磷酸化酶 (TP) 终止^[4]。临床前和临床研究均表明许多化疗药物, 包括 CPA 都可以上调肿瘤组织中的 TP 表达^[5,6]。卡培他滨和 CPA 联合给药在临床前异种移植乳腺癌肿瘤模型中已表现出对肿瘤生长的协同抑制作用^[7]。

另一科学依据是基于试验中采用的卡培他滨和 CPA 持续性治疗方案。节拍化疗, 即持续的低剂量给予细胞毒药物, 剂量足够低以避免剂量限制性的不良反应, 不然需要用药休息期^[8]。节拍化疗通过使缓慢增殖的肿瘤血管内皮细胞不断暴露于细胞毒药物, 抑制血管生成和血管新生, 从而间接作用于肿瘤细胞^[9]。采用卡培他滨和 CPA 良好耐受剂量下的节拍治疗方案, 能够充分利用细胞毒药物之间的协同作用, 发挥其潜在的抗血管生成作用, 且较替代方案毒性较小。

我们研究推测全口服、节拍式的治疗方案将更有益于老年患者。在这类患者中, 每周静脉注射紫杉烷目前被认为是较温和、且耐受性较高的治疗方案^[10,11]。

这一方案的局限性是老年人的静脉通路以及每周用药交通不便问题。与现有的单药口服或静脉注射给药相比, 全口服联合给药方案更加有益于患者, 并可能节约成本, 将会成为显著的临床进展^[12]。

本研究尝试在 SWOG 临床试验中采用血清粘蛋白 (MUC)-1 抗原 CA 27-29 和 CA 15-3 作为肿瘤缓解的替代标记物。研究表明, 前列腺癌患者血清前列腺特异性抗原 (PSA) 下降 50% 是与生存相关的具有统计学意义的因素, 因此对于以骨转移为主的并难以测量的前列腺癌患者, 已建议在 II 期化疗试验中, 将 PSA 作为一个有用的替代终点^[13,14]。同样的, 根据标准准则, 卵巢癌患者 CA-125 下降 50% 与缓解率 (RR) 密切相关, 因此, 在复发性卵巢癌 II 期试验中, 基于 CA-125 水平降低 50% 或 75% 的缓解定义, 就能够准确地预测哪些是有效并值得进一步研究的药物^[15]。而在乳腺癌治疗中, MUC-1 抗原 CA 27-29 和 CA 15-3 可能发挥着相似的作用^[16-18]。这些抗原和检测结果密切相关并能给出具有可比性的检测结果^[19]。另外, MUC-1 抗原水平降低 >20% 表明, 在治疗前标记物阳性的患者具更长至进展时间^[19]。

尽管大量研究均记录了 MUC-1 抗原在临床实践中监测肿瘤缓解的效用, 但由于一些固有的局限性, MUC-1 抗原水平变化作为替代终点在 II 期临床试验的设计中应用有限。首先, 在记录有转移性病灶的患者中, 只有约 70% 的 MUC-1 抗原升高, 并且多发于骨和内脏为主的转移, 而非软组织转移。关于 MUC-1 抗原的动力学研究, 早期的检测可能会产生误导, 因为三分之一治疗有效的患者在 15 天及 30 天内可能有一个初始的水平升高, 60 天时再返回到基线水平^[20-22]。此外, 手足综合征、肺间质纤维化、肝毒性及胃肠道炎症可能出现假 MUC-1 抗原升高^[23]。

尽管有这些局限, 但对于放射学检查无法测量的

转移性肿瘤患者，MUC-1抗原仍有可能成为估计治疗反应的工具。在乳腺癌领域，一部分患者出现以骨转移为主的病灶，此类病灶无法采用实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST) 进行测量，因而使得这些患者失去了许多临床试验的资格。我们希望本试验中所获得的经验，能够为今后 SWOG 的临床试验设计提供指导。

材料和方法

入组患者

本前瞻性临床试验由联邦政府资助的临床试验协作组 SWOG (ClinicalTrials.gov 识别码, NCT00107276) 负责执行。入组标准为年满 18 岁的 MBC 患者，针对转移性肿瘤未接受化疗或者曾接受过一个或两个方案的化疗方案。如果雌激素受体 (ER) 阳性 MBC，则必须针对转移灶进行至少一个周期的内分泌治疗。并不是所有的患者均有 RECIST 可测量病灶，在缺乏可测量病灶时，患者需要超过正常上限值 2 倍 ($>2 \times \text{ULN}$) 的 MUC-1 抗原水平 (CA 15-3 或 CA 27-29) 和登记入组时记录在案的 1.5 倍的 MUC-1 抗原水平增长。有症状的脑转移或中枢神经系统 (CNS) 转移的患者不符合入组标准，但针对 CNS 转移灶进行放疗且至少间隔 8 周以上的患者则符合入组标准。除了双膦酸盐类药物，此前接受过卡培他滨或口服 CPA 治疗以及现正进行抗肿瘤治疗 (放疗，化疗，免疫治疗，生物治疗，激素治疗) 均是不允许的。其他入组标准为：Zubrod 行为状态评分为 0~2，良好的肾功能 (根据 Cockcroft 和 Gault 公式得到肌酐清除率为 >40 毫升/分钟)，能口服药物，既往对氟尿嘧啶类药物治疗无严重副反应，对 5-FU 无过敏史，无已知的二氢嘧啶脱氢酶缺乏症。由于华法林和卡培他滨之间的相互作用，排除需全剂量华法林抗凝的患者。本试验的研究方案已得到所参与机构的机构审查委员会批准。均已告知患者本试验的研究性质，并向患者提供符合研究机构和联邦政府指导原则的书面知情同意，包括全血和血清标本留样以用于相关分子参数研究的知情同意。

研究治疗

21 天为一个治疗周期，1~14 天给予患者 CPA (100 mg)，从第 8 天开始至第 21 天 (共计 14 天) 每天两次，给予患者 1 500 mg 卡培他滨。采用这种交替式的治疗方案，目的在于利用 CPA 对 TP 的潜在诱导。口服制剂的单位剂量根据公布的数据说明两药的清除率和体表面积无关^[24, 25]。肌酐清除率较低 (40 ~ 50 毫升/分钟)

的患者，卡培他滨起始剂量为 1 级水平 (1 000 毫克，每天两次)。CPA 的剂量则是根据一项 III 期临床研究中对类似的药物联用的评价而确定的^[26]。化疗进行 8 个周期，超过 8 个周期的治疗，由主治医师酌情决定。

对那些由于毒性反应而中断连续治疗的患者，毒性消失当天即可恢复治疗，并按需调整剂量。如果出现与药物治疗相关的中性粒细胞绝对数 $<1\,000/\text{mm}^3$ ，血小板计数 $<75\,000/\mu\text{L}$ ，或出现药物引起的任何非血液学的 3 级或 4 级毒性反应，则需要停用 CPA。患者在接受卡培他滨期间出现手足综合征，腹泻，黏膜炎等 2 级毒性，应暂停用药；随后如果发生 3~4 级毒性或两次 2 级毒性，就要减少用药剂量。卡培他滨的剂量水平为：0 级水平，1 500 mg，每天两次；1 级水平，1 000 mg，每天两次；2 级水平，早上 500 mg，晚上 1 000 mg；3 级水平，500 mg，每天两次。不允许剂量递增；如果由于毒性反应强制减少剂量后，即使毒性消除也不允许再增加剂量；不允许使用非格司亭 (粒细胞集落刺激药)，但促红细胞生成素的使用则由主治医师酌情决定。

研究评价

基线评价包括患者的病史和体检，测量体重，评估体能状态，CBC 及分类，测定血清胆红素，血清谷草转氨酶，血清谷丙转氨酶，碱性磷酸酶，肌酐，钙，钾和钠的水平。对于没有可测量病灶的患者，MUC-1 抗原水平 (CA 15-3 或 CA 27-29) 升高者才符合试验要求。要求患者提供基线血清和全血样本以留作今后相关的研究使用。根据确定转移灶位置的要求进行基线成像，包括身体检查，胸部、腹部与骨盆的 CT 扫描，骨扫描和 X 光片。采用 RECIST (1.0 版)，以奇数编号的治疗周期作为起始，对药物治疗的反应进行评价。每个治疗周期均测定 MUC-1 抗原水平。毒性分级使用美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准 (3.0 版)。

统计学分析

本试验的目的为：(a) 评估有可测量病灶的患者在接受口服 CPA 和卡培他滨联合治疗后的 RR [完全缓解 (CR) 和部分缓解 (PR)，已证实和未经证实的]；(b) 评估无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 的结果；(c) 评估药物联用的毒性；(d) 探讨不可测量病灶的患者中采用 MUC-1 抗原 (CA 27-29 或 CA 15-3) 作为替代指标的临床获益；(e) 为今后的相关研究建立 MBC 血清和全血样本库。

我们计划在一个 4 年的阶段内，包括最后患者入

组后的2年随访, 纳入96例患者。由于65岁及以上患者的反应有特别意义, 本试验计划在这个年龄组做一个前瞻性的亚组分析。

疗效评价采用对治疗缓解的比例, 通常定义为CR或PR。我们根据RECIST推测75%的患者有可测量病灶。我们预计单药标准治疗的RR为25%, 如果CPA和卡培他滨合并治疗后的RR为42%, 则该治疗方法将会给患者带来极大益处。假设有可测量病灶的患者为72例, 且显著性水平为 $\alpha = 0.05$ (单侧), 则整体上能够检测到这种差异的检验功效为92%。如果47例年龄大于65岁的患者入组, 则能够检测出17%的RR绝对升高的检验功效为80%。

采用Kaplan-Meier分析方法对PFS和OS结果进行数据分析。PFS定义为从入组日期到患者发生疾病进展或因任何原因死亡的时间, 如果无进展或死亡出现, 则为末次随访的时间。OS的定义是指从入组日期开始至因任何原因引起死亡, 或删除个体的至末次随访时间。如果标准治疗的中位OS约12个月, 那么检验功效为90%, 且 $\alpha = 0.05$ (单侧) 可检测出为期较长的16个月的中位OS。

本试验的目的旨在探讨采用MUC-1抗原(CA 27-29或CA 15-3)作为替代指标, 使有不可测量病灶的患者在临床治疗中获益, 并在试验中预先明确了MUC-1的反应测定方法。参与分析整体MUC-1抗原反应的患者均要求其CA 27-29或CA 15-3的基线水平为正常上限值(ULN)的2倍。只有于治疗期间记录的MUC-1值才可被用来评估MUC-1的反应。如果患者未出现临床进展, 则MUC-1抗原水平的初始峰值没有改变基线参比, MUC-1抗原水平的提高也不能确定肿瘤的进展。MUC-1抗原PR(mPR)定义为与基线相比, MUC-1抗原水平降低了50%, 并维持 ≥ 21 天。MUC-1抗原CR(mCR)定义为MUC-1抗原水平降低至正常范围, 并持续 ≥ 21 天。MUC-1抗原PD(mPD)定义为MUC-1抗原最佳反应为水平增加50%。MUC-1抗原SD(mSD)是指不适合上述类别中的任何一类的MUC-1抗原反应。整体MUC-1抗原RR(mRR)定义为出现mCR或mPR患者的总数除以基线MUC-1抗原水平升高的患者数。计算mRR时, 认为未进行MUC-1抗原反应评估的患者对治疗没有反应。采用基于二项分布的标准方法, 整体mRR(mCR或mPR)得到一个准确的95%的双侧置信区间(CI)。作为补充分析, 采用与整体mRR相同的方法, 对疾病控制率(mCR, mPR或mSD)进行了归纳总结。

结果

2005年8月15日至2007年9月1日, 共招募了来自26个机构的112例患者。患者特征总结见表1。16例

患者不符合入组标准。排除标准包括: 无可测量病灶及符合要求的MUC-1抗原(10例); 存在ER阳性病灶但之前未经内分泌治疗(4例); 既往接受过多化疗(2例)。

80例入组患者均有可测量病灶。估计RR时, 6例不充分或拖欠病情评估的患者认定为无缓解者。80例有可测量病灶的患者中, 29例有缓解(4例CR, 25例PR), RR为36% (95%CI, 26%~48%) (表2)。针对既往转移性肿瘤化疗方案0次、1次和2次的患者的RR分别为32%, 40%和45% (表3)。

在本研究中, 老年人群的疗效评价具有特别的意义。年龄在65岁及以上的患者可测量病灶的有25例, 在这部分患者中, RR明显低于年轻患者, 估计为16% (95%CI, 5%~36%; $p = 0.013$) (表3)。包括SD在内, 总体临床受益率(CBR)为68%, 女性患者65岁以下(69%)和65岁及以上(64%)之间几乎没有差别($p = 0.80$)。

对96例有随访数据的入组患者进行生存终点评估。96例中, 92例表现为病情进展或死亡, 其中79例死亡。中位PFS为5.9个月(95%CI, 3.7~8.0个月), 中位OS为18.8个月(95%CI, 13.1~22.0个月) (图1)。既往接受过转移灶化疗方案0次、1次和2次的患者的中位PFS分别为6.4个月, 6.3个月和4.1个月; 中位OS分别为24.1个月, 17.3个月和8.6个月。趋势检验证明, PFS和OS随着既往接受治疗方案的次数增加而减少(分别为 $p = 0.012$ 和 $p < 0.001$)。对于年龄65岁及以上的患者和65岁以下的患者, 中位PFS间期分别为2.9个月和7.0个月[无意义(NS)], 中位OS分别为17.3个月和19.9个月(NS)。

对95例患者进行不良反应评价, 总体来说, 与治疗相关的毒性反应轻微(表4)。1例患者在病情进展前未完成毒性评价, 故不纳入评价。无治疗相关的死亡病例报道。4例患者出现4级毒性: 3例淋巴细胞减少和1例血栓形成/栓塞。32例患者出现最大程度的3级毒性: 包括15例白细胞减少症、7例手足综合征以及疲劳、腹泻和脱水各2例。

96例入组患者中, 有2例在开始治疗前未进行MUC-1检测。94例已检测患者中, 46例(49%)的MUC-1基线值为正常上限值的2倍; 46例中有4例患者(9%)在治疗过程中保持随后的正常MUC-1值, 从而符合mCR的定义。另有11例患者(24%)的MUC-1水平从基线水平减少了50%, 被归为mPR。11例患者的MUC-1水平从基线水平增加超过50%, 被归为mPD。另有4例初始

特征	患者例数	%
登记数	112	
入组数	96	
年龄, 岁 (中位数=59)		
34-49	22	23
50-64	44	46
65-88	30	31
绝经情况		
绝经前	18	19
绝经后	78	81
转移灶位置 ^a		
骨	53	55
肺	44	46
肝	38	40
淋巴结	26	27
胸膜	11	11
其它	48	50
转移灶数量		
1	25	26
2	30	31
≥3	41	43
肿瘤激素受体状态		
ER ⁺ PgR ⁺	45	48
ER ⁺ PgR ⁻	11	12
ER ⁻ PgR ⁺	2	2
ER ⁻ PgR ⁻	36	38
缺失	2	
HER-2/ <i>neu</i> 状态		
缺失	7	7
阴性	78	82
阳性	6	6
不明确	4	4
既往辅助治疗		
无	26	27
CT	30	31
HT	9	9
CT+HT	31	32
既往转移灶治疗		
无	17	18
CT	21	22
HT	36	37
CT+HT	22	23
既往转移灶化疗方案数量		
0	53	55
1	30	31
2	13	14

^a可能出现多个位置。
缩写: CT, 化疗; ER, 雌激素受体;HER-2, 人表皮生长因子受体 2; HT, 激素治疗; PgR, 孕激素受体。

实体肿瘤疗效评价标准	例数	%
完全缓解	4	5%
部分缓解	25	31%
病情稳定 /无反应	25	31%
病情进展	18	23%
症状恶化	2	3%
评估不足	6	8%
总计	80	100%

	例数	缓解数	缓解率	95% CI
所有患者	80	29	36%	26%-48%
既往接受过转移灶化疗方案的数量				
0	44	14	32%	19%-48%
1	25	10	40%	21%-61%
2	11	5	45%	17%-77%
ER 状态				
阳性	41	17	41%	26%-58%
阴性	38	12	32%	17%-49%
缺失	1			
年龄亚组				
≥65 岁	25	4	16% ^a	5%-36%
<65 岁	55	25	45% ^a	32%-59%

^a显著性差异, $p = .013$
缩写: CI, 置信区间; ER, 雌激素受体

值异常患者 (9%), 在治疗过程中并没有进行后续的 MUC-1 评估, 因此被归为无反应者。其余 16 例 (35%) 不符合上述任何标准, 被归类为 mSD。因此, MUC-1 初始值升高患者的 mRR (mCR 和 mPR) 为 33% (15/46 例), 95%CI, 20%~48%。包括 mSD 患者在内, MUC-1 抗原的 CBR 为 67% (31/46 例), 95%CI, 52%~80%。

30例两种方法均可采用的可测量病灶的患者。其中, 10例患者采用RECIST标准评估为有效, 9例患者采用MUC-1评估有效, 7例患者采用这两种方法均为有效(图2)。两例患者采用MUC-1评估有效但未采用RECIST评估

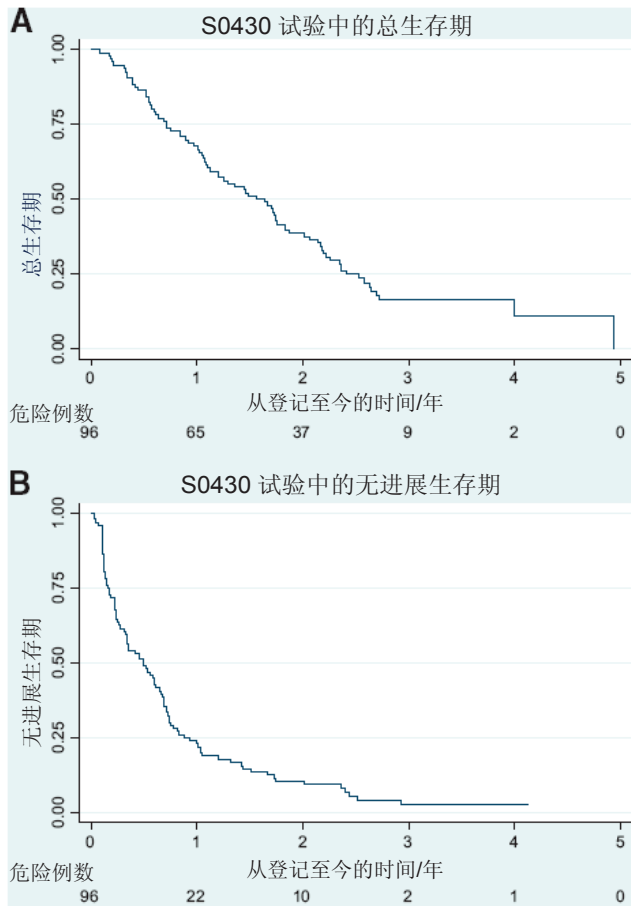


图 1. 西南肿瘤协作组S0430试验中的总生存期(A)和无进展生存期(B)结果。

的, 按照 RECIST 标准为 SD。

全部 16 例没有可测量病灶的患者的基线 MUC-1 值水平均升高, 这也是入组要求之一。16 例患者中的 6 例唯一的转移部位是骨, 而 13 例至少有一处骨转移。采用 MUC-1 标准评估, 16 例中的 6 例患者治疗有效 (2 例为 mCR, 4 例为 mPR), mRR 为 38% (95%CI, 15%~65%); 另外 6 例患者表现为 mSD; 剩下的 4 例患者表现为 mPD。RECIST 可测量患者的 mRR 为 30% (9/30 例), 95%CI, 15%~49%。总体而言, MUC-1 组的 RR 和 RECIST 组类似 (图 2)。

讨论

在这项试验中, 对于既往接受过两个或更少的化疗方案的 MBC 患者, 采用卡培他滨和 CPA 联合治疗后, 其 RR, PFS 及 OS 均优于历史报告显示的单药卡培他滨治疗的结果。毒性反应较轻微。该多中心试验参与者包括研究机构和社区医疗, 报道少量严重不良事件。

方案规定的历史对照 RR 为 25%。已发表的单药卡培他滨 II 期临床研究的 RR 为 15%~28%^[27-30], 最近的随机研究中使用卡培他滨作为对照组也同样得到与卡培他滨单药研究一致的 RR, 为 14%~31%^[16, 18, 19]。在与

口服 CPA 联用时, 我们观察到联合用药的整体 RR 为 36%, 但值得注意的是, 这并没有达到 42% RR 的目标。然而, 这恰恰与最近 Tanaka 等^[31]发表的 CPA-卡培他滨联合治疗所获得的 36% RR 一致。

该试验方案在老年患者中未得到满意的 RR。然而, 由于老年患者组更多时候表现为 SD, 所以各年龄组之间的 CBR 具有可比性。老年女性患者的 PFS 间期较短, 但并未表现出显著性差异。

仔细核查数据后, 仍无法进一步解释老年患者低 RR 的原因。老年女性患者肿瘤 ER 和孕激素受体阳性率较高, 并且既往较少针对转移灶治疗。延迟给药和调整剂量在老年患者中并非更为常见, 但应当指出的是, 此项研究并不是设计用来寻找这些因素的差异的。总之, 这些结果表明此项化疗对老年患者的作用较小, 但老年患者接受化疗后仍可能在临床获益。

此项研究中的患者人群包括既往接受过治疗和未曾化疗的患者, 反映出一个典型的 MBC 患者人群。我们的研究结果对 MBC 临床试验设计有一定的影响。首先, 这些数据不支持常规排除 MBC 患者, 这些患者主要是指以 RECIST RR 为主要终点的 II 期临床试验中曾接受过化疗的患者, 因为既往接受过治疗和未接受化疗的患者亚群之间的 RR 几乎没有差别。此外, 这些数据突出了既往化疗方案数量对生存结果影响的敏感性, 当以生存结果作为主要研究终点时, 突出表明了这些因素中的分层或对照因素的重要性。

16 例病灶不可测量患者对于确定在今后的 SWOG 研究中是否将 MUC-1 抗原阳性作为需要满足的入组条件具有特殊的意义。在本试验中, 16 例患者中 13 例发生了骨转移, 其中, 6 例患者骨转移为唯一转移灶。这 16 例患者的 mRR 与具有可测量病灶患者的 RECIST RR 相当。此外, 采用两种方法均可检测的患者, 其 RECIST 反应和 MUC-1 反应之间表现出良好的一致性。总的来说, 对于以骨转移为主的乳腺癌患者, 当病灶难以采用放射学检查来测量, 这些数据将促使进一步对 mRR 作为疗效的替代标记进行研究。在 SWOG 的研究中继续采用 MUC-1 抗原阳性作为入组标准将为临床相关的患者群提供一个机会, 使其能够参加以寻找治疗效果为标志的早期临床试验。

根据卡培他滨与其它药物联用的情况, 再考察此治疗方案是很有意义的。最近一些随机试验的报道研究了卡培他滨单药以及与其他药物联合使用的疗效: 与静脉注射用抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的单克隆抗体贝伐珠单抗联合, 用于晚期乳腺癌的一线 and 二线治疗^[32, 33]; 与作用于 VEGF 等诸多靶标的口服酪氨酸激

表 4. 发生既定类型不良反应事件和分级的患者数

不良反应事件	分级						
	未知	0	1	2	3	4	5
抗利尿激素	0	94	0	0	1	0	0
谷丙转氨酶	0	89	4	1	1	0	0
碱性磷酸酶	0	85	8	1	1	0	0
脱水	0	92	0	1	2	0	0
腹泻	0	66	25	2	2	0	0
呼吸困难	0	87	7	0	1	0	0
疲劳	0	38	35	20	2	0	0
发热性中性粒细胞减少	0	94	0	0	1	0	0
手足综合征	0	58	14	16	7	0	0
血红蛋白	0	57	24	13	1	0	0
低钾血症	0	89	5	0	1	0	0
低钠血症	0	89	5	0	1	0	0
白细胞减少	0	52	17	11	15	0	0
淋巴细胞减少	0	74	2	6	10	3	0
情绪变化: 抑郁	0	90	2	2	1	0	0
恶心	1	43	42	8	1	0	0
中性粒细胞减少	0	66	8	14	7	0	0
血小板减少	0	82	11	1	1	0	0
瘙痒	0	94	0	0	1	0	0
皮疹	0	91	3	0	1	0	0
血栓/栓塞	0	93	0	0	1	1	0
体重下降	0	88	6	0	1	0	0
最高等级任何不良反应事件	1	6	17	34	33	4	0

排除不可能发生或治疗不相关的不良反应事件和最大2级的不良反应事件

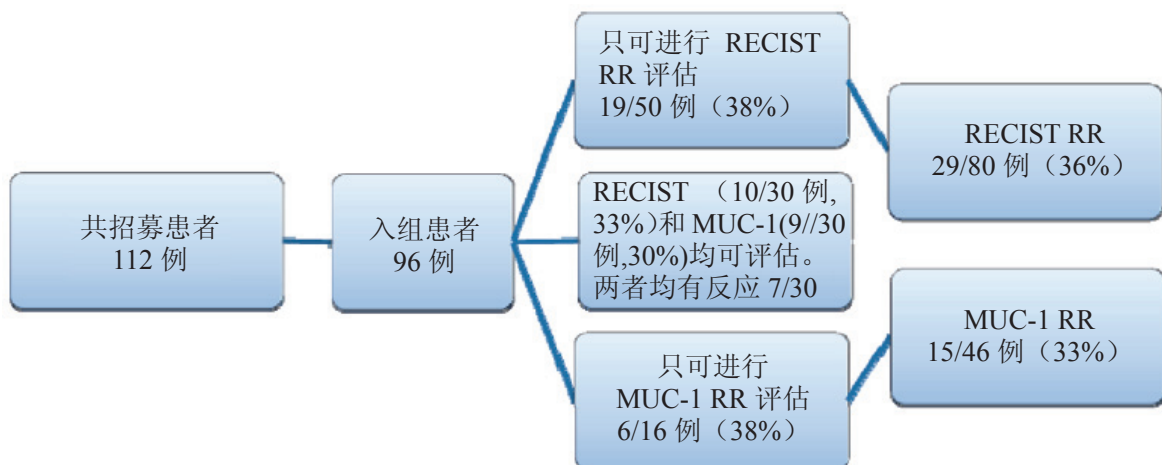


图 2. 实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 和黏蛋白 (MUC) -1标准检测的缓解率 (RR)

酶抑制剂索拉非尼联合, 用于晚期乳腺癌的一, 二和三线治疗^[34]; 与伊沙匹隆联合用于既往蒽环类和紫杉类药物治疗的乳腺癌, 伊沙匹隆是一种新批准上市的埃博霉素类的细胞毒药物^[35]。这些研究中得到的临床资料,

已在最近的主要肿瘤学会议上发表或报告, 总结见表5。同时考虑到既往的治疗数量和ER阳性与ER阴性患者的比例, 发现CPA和卡培他滨联用时RR, PFS和OS的结果和卡培他滨与贝伐珠单抗、索拉非尼、伊沙匹隆联合的结

表 5. 卡培他滨联合方案的试验结果

	Robert 等 ^[32]	Brufsky 等 ^[33]	Thomas 等 ^[35]	Baselga 等 ^[34]	S0430
与卡培他滨联合	安慰剂/贝伐珠单抗	安慰剂/贝伐珠单抗	对照/伊沙匹隆	安慰剂/索拉非尼	CPA
患者例数	206/409	47/97	377/375	114/115	96
既往接受的化疗方案数					
0	100%	排除	9%/7%	54%/43%	55%
1	排除	100%	49%/48%	45%/57%	31%
2	排除	排除	37%/41%	排除	14%
3	排除	排除	6%/5%	排除	排除
ER ⁺ 或 PgR ⁺	NR	NR	49%/47%	68%/77%	62%
ER ⁻ PR ⁻			26%/24%	29%/17%	38%
HER-2 ⁻ ER不明			11%/13%	3%/6%	1%
缓解	23.6%/35.4%	NR	14%/35%	30.7%/38.3%	36%
PFS (月)	5.7/8.6	4.1/6.9	4.2/5.8	4.1/6.4	5.9

缩写: CPA, 环磷酰胺; ER, 雌激素受体; HER-2, 人表皮生长因子受体2; NR, 未报道; PFS, 无进展生存期; PgR, 孕激素受体

果相似, 然而, 试验间比较必须谨慎解释, 因为临床试验患者群经常表现出显著差异。

结论

目前, 尚无随机试验表明, 贝伐珠单抗、索拉非尼或伊沙匹隆与卡培他滨联合使用能够延长 MBC 患者的 OS。本试验的研究结果也不能表明在未经选择 MBC 患者中, CPA 与卡培他滨联用有这种潜在作用。因此, 我们得出结论, 在肿瘤不会立即危及生命或未引起明显症状的情况下, 患者应该继续使用卡培他滨单药治疗。

乳腺癌联合化疗方案通常会带来比单药方案更高的 RR 和更长的 PFS, 但他们与单药序贯治疗相比并未改善 OS。尽管如此, 我们仍被不断告知探索卡培他滨联合治疗对比单药卡培他滨治疗的试验结果。我们建议, 在日常使用中, 基于这些试验结果的任何更昂贵或使用不便的卡培他滨联合方案, 都应该与另一种联合方案进行比较。在随机、比较效益的研究中, 为了更好地评价疗效、生活质量、MBC 患者及其家属的选择偏好, SWOG 的全口服方案将会引起人们的兴趣。

ACKNOWLEDGMENT

This investigation was supported in part by the following PHS Cooperative Agreement grants awarded by the National Cancer Institute, DHHS: CA32102, CA38926, CA46441, CA45807, CA46282, CA45377, CA27057, CA45808, CA20319, CA76447, CA42777, CA12644, CA95860, CA04919, CA35128, CA11083, CA58882, CA35192, CA35176, CA45461, CA35281, CA63844, CA22433, CA58861, and CA67575.

Results were presented in part by Dr. Anne F. Schott at the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception/Design: Anne F. Schott, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Daniel F. Hayes, Julie R. Gralow

Provision of study material or patients: Anne F. Schott, Kathy S. Albain, Helen K. Chew, James L. Wade, III, Keith S. Lanier, Daniel F. Hayes, Julie R. Gralow

Collection and/or assembly of data: William E. Barlow, James L. Wade, III, Danika L. Lew

Data analysis and interpretation: Anne F. Schott, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Helen K. Chew, Julie R. Gralow, Gabriel N. Hortobagyi, Robert B. Livingston, Danika L. Lew

Manuscript writing: Anne F. Schott, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Helen K. Chew, James L. Wade, III, Daniel F. Hayes, Julie R. Gralow, Gabriel N. Hortobagyi, Robert B. Livingston

Final approval of manuscript: Anne F. Schott, William E. Barlow, Kathy S. Albain, Helen K. Chew, Keith S. Lanier, Daniel F. Hayes, Gabriel N. Hortobagyi, Robert B. Livingston

REFERENCES

- Gornas M, Szczylik C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: What influences the decision-making process? *Eur J Cancer Care* 2010;19:131–136.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–115.

- Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: A randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:2738–2743.

- Miwa M, Ura M, Nishida M 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. *Eur J Cancer* 1998;34:1274–1281.

- Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y et al. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998;4:1013–1019.

6. Toi M, Bando H, Horiguchi S et al. Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2338–2343.
7. Endo M, Shinbori N, Fukase Y et al. Induction of thymidine phosphorylase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5 -deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 1999;83:127–134.
8. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective anti-angiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002;62:6938–6943.
9. Tonini G, Schiavon G, Silletta M et al. Antiangiogenic properties of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Future Oncol* 2007;3:183–190.
10. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Erland JB et al. Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2164–2168.
11. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Yardley DA et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3500–3505.
12. Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U et al. Cyclophosphamide-methotrexate ‘metronomic’ chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol* 2005;16:1243–1252.
13. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1835–1843.
14. Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF et al. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:244–251.
15. Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM et al. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000;18:1733–1739.
16. Abramson V, Mayer I. Clinical utility of serum tumor markers and circulating tumor cell assays in the treatment of breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:403–411.
17. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:91–102.
18. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287–5312.
19. Kurebayashi J, Yamamoto Y, Tanaka K et al. Significance of serum carcinoembryonic antigen and CA 15–3 in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: A large-scale retrospective study. *Breast Cancer* 2003;10:38–44.
20. Sonoo H, Kurebayashi J. Serum tumor marker kinetics and the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Surgery Today* 1996;26:250–257.
21. Yasasever V, Diner M, Camlica H et al. Utility of CA 15–3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: Special emphasis on “spiking” phenomena. *Clin Biochem* 1997;30:53–56.
22. Kim HS, Park YH, Park MJ et al. Clinical significance of a serum CA15–3 surge and the usefulness of CA15–3 kinetics in monitoring chemotherapy response in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:89–97.
23. Tyshler LB, Longton GM, Ellis GK et al. False positive tumor markers: Elevation in patients with breast cancer on FAC-type chemotherapy and correlation with the development of hand-foot syndrome. *Int J Biol Markers* 1996;11:203–206.
24. Cassidy J, Twelves C, Cameron D et al. Bioequivalence to two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:453–460.
25. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1883–1888.
26. Tominaga T, Koyama H, Toge T et al. Randomized controlled trial comparing oral doxifluridine plus oral cyclophosphamide with doxifluridine alone in women with node-positive breast cancer after primary surgery. *J Clin Oncol* 2003;21:991–998.
27. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92:1759–1768.
28. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485–493.
29. Fumoleau P, Lartigier R, Clippe C et al. Multicenter, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536–542.
30. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda[®]) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 2003;14:1227–1233.
31. Tanaka M, Takamatsu Y, Anan K et al. Oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Anticancer drugs* 2010;21:453–458.
32. Robert N et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of Her-2 negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). Presented at the 2009 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Orlando, FL, June 1, 2009.
33. Brufsky A et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of Her-2 negative metastatic breast cancer. Presented at the 2009 Cancer Therapy & Research Center–American Association for Cancer Research San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 11, 2009.
34. Baselga J et al. SOLTI-071: A multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC). Presented at the 2009 Cancer Therapy & Research Center–American Association for Cancer Research San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 11, 2009.
35. Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5210–5217.