

• 论 著 •

# 卡培他滨联合多西他赛对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物水平的影响\*

李 明, 郑汉雄, 张卫星, 袁 璐

(广东省深圳市福田区人民医院/中山大学附属第八医院肝胆甲乳外科 518000)

**摘要:**目的 探究卡培他滨联合多西他赛对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物水平的影响。方法 随机选取于 2010 年 12 月至 2015 年 12 月该院收治的 75 例晚期乳腺癌患者作为研究对象, 根据入院时间先后将患者分成观察组 38 例和对照组 37 例, 对照组患者采用多西他赛治疗, 观察组患者采用卡培他滨联合多西他赛治疗, 观察并比较两组患者临床疗效、治疗前后血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 15-3 (CA15-3) 水平变化以及毒副反应发生情况。结果 观察组患者接受治疗后, 有效率 (RR) 为 63.16% (24/38), 疾病控制率 (DCR) 为 86.84% (33/38); 对照组 RR 为 40.54% (15/37), DCR 为 67.57% (25/37), 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前血清中肿瘤标志物 CEA、CA125 及 CA15-3 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组 CEA、CA125 及 CA15-3 水平较治疗前有明显降低, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 3 种肿瘤标志物水平显著低于对照组, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者后血清内肿瘤标志物水平显著降低, 毒副作用轻, 患者耐受性好, 值得广泛推荐使用于临床当中。

**关键词:**卡培他滨; 乳腺癌晚期; 肿瘤标志物; 疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1050-03

## Capecitabine combined with docetaxel on tumor marker levels in patients with advanced breast cancer\*

LI Ming, ZHENG Hanxiong, ZHANG Weixing, YUAN Lu

(Department of Hepatic and Biliary Thyroid Surgery, Futian District Shenzhen People's Hospital/ the Eighth Affiliated Hospital of Zhongshan University, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

**Abstract: Objective** To explore the effects of combination of capecitabine and docetaxel for the treatment on advanced breast cancer and their influence on tumor biomarkers. **Methods** The 75 cases with advanced breast cancer were randomly recruited from December 2010 to December 2015 in our hospital, and they were divided into the observation group (38 cases) and control group (37 cases) according to the admission time, the patients in control group were treated with docetaxel, while patients in the observation group were treated with combination of capecitabine and docetaxel, the clinical efficacy before and after treatment was observed, and the changes of serum CEA, glucose CA125, CA15-3 and adverse reaction were compared between two groups. **Results** The effective rate (RR) of the control group was 40.54% (15/37), and the disease control rate (DCR) was 67.57% (25/37). The RR was 63.16% (24/38) and DCR was 86.84% (33/38) in the observation group. There was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). No statistically significant difference was observed between the two groups on the the levels of serum tumor biomarker, CEA, CA125 and CA15-3 before treatment ( $P > 0.05$ ); After treatment, the levels of CEA, CA125 and CA15-3 in both two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); Moreover, after treatment, the observation group of three tumor biomarkers were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combination of capecitabine and docetaxel in the treatment of advanced breast cancer can reduce the serum tumor biomarkers significantly, attenuate the side effects, and the patients are in the good tolerance, it can be widely recommended in clinical use.

**Key words:** capecitabine; advanced breast cancer; tumor markers; efficacy

乳腺癌是发生于乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 由于女性乳腺主要由皮肤、腺体、纤维组织以及脂肪构成, 因此女性乳腺癌发病率远高于男性, 男女比例约为 1 : 99。乳腺癌常见于 40~60 岁绝经前后妇女, 2009 年, 全国妇女乳腺癌发病率为女性恶性肿瘤第 1 位。临床上乳腺癌治疗方式较多, 但后期仍有不少患者发生肿瘤复发或转移, 预后较差<sup>[1-2]</sup>。本研究欲探究卡培他滨联合多西他赛对晚期乳腺癌患者的疗效及肿瘤标志物水平的影响, 特作此研究, 现进一步报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取于 2010 年 12 月至 2015 年 12 月本院收治的 75 例晚期乳腺癌患者作为研究对象, 患者均为女性,

年龄 40~74 岁, 平均 (53.3±7.6) 岁; 绝经患者 32 例, 未绝经患者 43 例; 其中, 肺转移 24 例、肝转移 12 例、骨转移 11 例、淋巴结转移 19 例、软组织转移 9 例。整个研究均在患者知情同意下完成, 并经过本院伦理委员会的批准。纳入标准: (1) 所有患者均确诊为晚期乳腺癌, 且病变部位经病理学确诊; (2) 患者卡氏评分 (Karnofsky) 在 70 分以上, 且预计生存时间在 3 个月以上<sup>[3]</sup>; (3) 至少有 1 处以上病灶可测量; (4) 无其他恶性肿瘤, 无心、肝、肺、肾等方面严重疾病患者; (5) 获得患者及其家属同意, 签署知情同意书且愿意配合随访调查。根据入院时间先后将患者分成观察组 38 例和对照组 37 例, 其中, 观察组平均 (54.1±6.8) 岁, 绝经患者 15 例, 肺转移 14 例、肝转移 6 例、骨

\* 基金项目: 2015 年深圳市福田区卫生公益性科研项目 (FTWS2015007)。

作者简介: 李明, 男, 主治医师, 主要从事肝胆及乳外科方向的研究。

转移 6 例、淋巴结转移 8 例、软组织转移 4 例；对照组平均 (52.9±7.3) 岁，绝经患者 17 例，肺转移 10 例、肝转移 6 例、骨转移 5 例、淋巴结转移 11 例、软组织转移 5 例，两组患者在年龄、绝经人数以及肿瘤转移部位等临床资料差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具有可比性。

**1.2 方法** 对照组患者采用多西他赛治疗，多西他赛由江苏奥赛康药业股份有限公司提供(国药准字：H20064301，规格：0.5 mL, 20 mg)，剂量为 75 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注 1 h, 3 周/次，患者于治疗前 1 d 口服地塞米松 8 mg/次，2 次/d，持续 3 d。观察组患者在此基础上联合上海罗氏制药有限公司提供的卡培他滨(国药准字：H20073024，规格：0.5 g) 治疗，每日剂量为 2 500 mg/m<sup>2</sup>，分早晚 2 次分别于饭后 0.5 h 口服，连续治疗 2 周，停药 1 周后继续使用。以 3 周为 1 个疗程，两组患者均治疗 6 个疗程。结束治疗后 4 周，对患者进行随机走访调查。肿瘤标志物检测：取患者空腹 12 h 以上静脉血液 5 mL，离心分离，静置，取上层清夜采用德国拜尔 Bayer ACS:180PLUS 全自动发光免疫分析仪联合化学发光法检测血清中肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 15-3 (CA15-3) 水平。

**1.3 疗效评价标准**

**1.3.1 临床疗效评价标准** 完全缓解(CR)：患者肿瘤病灶完全消失且能维持 4 周及以上；部分缓解(PR)：患者肿瘤最大直径之和较治疗前减少 30% 及以上且能维持 4 周及以上；疾病稳定(SD)：肿瘤最大直径之和较治疗前减少不足 30% 或增大不足 20%；疾病进展(PD)：肿瘤最大直径之和较治疗前增大 20% 及以上。有效率(RR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%。疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数 × 100%<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 毒副反应分级** 1 级：轻度；2 级：中度；3 级：重度；4 级：威胁生命<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 肿瘤标志物阳性判定标准** CEA > 4.8 μg/mL、CA125 > 35 U/mL、CA15-3 > 25 U/mL<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  来表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以率 (%) 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者临床疗效比较** 观察组患者接受治疗后，CR 8 例，PR 16 例，RR 为 63.16% (24/38)，DCR 为 86.84% (33/38)；对照组 CR 4 例，PR 11 例，RR 为 40.54% (15/37)，DCR 为 67.57% (25/37)，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

| 组别       | n  | CR       | PR        | SD        | PD        | RR        | DCR       |
|----------|----|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 38 | 8(21.05) | 16(42.11) | 9(23.68)  | 5(13.15)  | 24(63.16) | 33(86.84) |
| 对照组      | 37 | 4(10.81) | 11(29.73) | 10(27.03) | 12(32.43) | 15(40.54) | 25(67.57) |
| $\chi^2$ |    | 1.463 1  | 1.246 1   | 0.110 7   | 3.973 2   | 3.842 1   | 3.973 2   |
| <i>P</i> |    | 0.226 4  | 0.264 3   | 0.739 3   | 0.046 2   | 0.049 8   | 0.046 2   |

**2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平变化比较** 两组患者治疗前血清中肿瘤标志物 CEA、CA125 以及 CA15-3 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后，两组 CEA、CA125 以及 CA15-3 水平较治疗前有明显降低，且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗后观察组 3 种肿瘤标志物水平显著低于对照组，且

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 肿瘤标志物        | 观察组 (n=38) |                         | 对照组 (n=37) |                        |
|--------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|
|              | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                    |
| CEA(μg/mL)   | 13.5±4.8   | 5.2±1.9 <sup>ab</sup>   | 14.3±4.6   | 7.8±2.5 <sup>a</sup>   |
| CA125(U/mL)  | 84.3±15.5  | 40.8±10.6 <sup>ab</sup> | 82.1±17.4  | 51.5±19.2 <sup>a</sup> |
| CA15-3(U/mL) | 67.7±14.3  | 38.2±12.7 <sup>ab</sup> | 68.4±12.9  | 46.3±15.1 <sup>a</sup> |

注：与治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与治疗对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 观察组患者毒副反应情况** 接受治疗后，观察组患者主要有白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、脱发、恶心呕吐、手足综合征、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高以及肌肉关节疼痛等不良反应，但多数患者症状较轻，无需对症治疗。见表 3。

表 3 观察组患者毒副反应情况 [n(%)]

| 毒副反应    | 1 级       | 2 级      | 3 级     | 4 级     |
|---------|-----------|----------|---------|---------|
| 白细胞减少   | 6(15.79)  | 8(21.05) | 3(7.89) | 1(2.63) |
| 血小板减少   | 5(13.15)  | 2(5.26)  | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 中性粒细胞减少 | 6(15.79)  | 3(7.89)  | 1(2.63) | 0(0.00) |
| 贫血      | 6(15.79)  | 3(7.89)  | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 脱发      | 4(10.53)  | 6(15.79) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 恶心呕吐    | 13(34.21) | 9(23.68) | 2(5.26) | 0(0.00) |
| 皮肤色素沉着  | 8(21.05)  | 6(15.79) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 手足综合征   | 7(18.42)  | 7(18.42) | 2(5.26) | 0(0.00) |
| 肌肉关节疼痛  | 7(18.42)  | 3(7.89)  | 0(0.00) | 0(0.00) |
| ALT 升高  | 6(15.79)  | 4(10.53) | 1(2.63) | 0(0.00) |

**3 讨论**

乳腺虽然并非维持人体活动的必需器官，但乳腺癌变细胞早已丧失正常细胞功能，极易增殖影响分化，且细胞间连接疏松，癌变细胞较易脱落并随血液循环或淋巴液转移到身体其他部位，严重威胁生命健康，不利于预后。同时，乳腺作为女性象征，乳腺癌不仅影响身体健康，给患者心理带来极大影响<sup>[7]</sup>。临床上对于乳腺癌患者酌情选用放射治疗、化学药物治疗、内分泌治疗、靶向治疗以及中医辅助治疗等多种方式。晚期乳腺癌基本不可治愈，超过 70% 的患者 5 年内生存概率较小，目前临床上普遍采用一线治疗药物加维持治疗，通过抑制肿瘤生长、减轻临床症状来提高和改善生活质量，延长患者生存时间<sup>[8]</sup>。

多西他赛主要是晚期乳腺癌、卵巢癌、小细胞癌、胃癌以及胰腺癌等多种恶性肿瘤常用的一线化疗药物，对于转移性乳腺癌、先期化疗失败的非小细胞癌疗效较好。多西他赛属于紫杉类化合物，能增强微管蛋白的聚合作用，破坏并抑制肿瘤细胞有丝分裂过程，抑制肿瘤细胞增殖；并且其在细胞内浓度较高，是紫杉醇的 3 倍左右，药理作用较强，可进一步抑制肿瘤生长<sup>[9-10]</sup>。本研究采用多西他赛治疗后的晚期乳腺癌患者血清中肿瘤标志物 CEA、CA125 及 CA15-3 水平均较治疗前显著下降，且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，提示患者体内肿瘤生长受限，患者疾病控制率约为 67.57%，多数患者病情得到有效控制<sup>[11]</sup>。

卡培他滨属于氟尿嘧啶类抗肿瘤药物，适用于紫杉醇等化疗药物化疗失败的晚期乳腺癌、直肠癌、胃癌等疾病的治疗。卡培他滨经口服后在肝脏内转变成 5-氟尿嘧啶，一种具有抗肿瘤活性的氟尿嘧啶，可干扰 RNA 和蛋白质合成，抑制肿瘤细胞分裂<sup>[12-13]</sup>。本次采用卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳

腺癌患者临床疗效较理想,多数患者肿瘤缩小,病情发展稳定,总 RR 为 63.16%,DCR 为 86.84%,远高于只采用多西他赛治疗的患者;并且患者血清中 CEA、CA125 及 CA15-3 水平较治疗前有显著改善,与只采用多西他赛治疗的患者相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),进一步证实卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者疗效更好,两药合用协同作用更强<sup>[14-15]</sup>。

化疗药物应用于恶性肿瘤治疗时对人体正常组织也有不同程度毒副作用,因此选用化疗药物治疗时要尽可能降低药物毒副作用。本次采用卡培他滨联合多西他赛治疗的乳腺癌患者中,主要出现白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、脱发、恶心呕吐、手足综合征、皮肤色素沉着、ALT 升高以及肌肉关节疼痛等不良反应,但多数患者症状较轻,停药后减轻,也无需对症治疗,相对来说较为安全,患者耐受性好<sup>[16]</sup>。

综上所述,卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者后血清肿瘤标志物水平显著降低,毒副作用轻,患者耐受性好,值得在乳腺癌患者中广泛推荐使用。

参考文献

[1] 冉健. 乳腺癌免疫生物治疗研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 197-199.

[2] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 17(8): 561-569.

[3] 杨保庆, 车建华, 杨玲玲, 等. 吉西他滨联合唑来膦酸治疗乳腺癌多发骨转移临床疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(10): 1258-1260.

[4] 雷风, 古定标, 白玉海, 等. 容积旋转调强放疗与常规放疗在早期乳腺癌保乳术后的疗效[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1278-1280.

[5] 陈秋芸, 何奇. 排毒汤预防乳腺癌术前新辅助化疗毒副作用的效果观察[J]. 中药材, 2015, 38(12): 2664-2666.

[6] 赵广章, 刘海英, 刘启龙, 等. TAC 方案新辅助化疗治疗

局部晚期乳腺癌临床疗效观察[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1495-1497.

[7] 庞英, Fischer I, Koch M 等. 乳腺癌患者的心身症状与生活质量[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(4): 257-261.

[8] 刘秋明, 曹亚丽, 吴晓波, 等. 乳腺癌分子分型与多西他赛密集新辅助化疗疗效及预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(36): 4178-4182.

[9] 彭兴梅, 李爱国, 杨爱红, 等. 多西他赛联合希罗达和多西他赛联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(13): 1539-1541.

[10] 岳健, 马飞, 张灵小, 等. 卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察及疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 23(21): 1304-1308.

[11] 杨期辉, 蒲成坤. 血清肿瘤标志物联合检测对乳腺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2336-2337.

[12] 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.

[13] 蔺强, 刘月娥, 王娜, 等. 卡培他滨治疗化疗失败的非小细胞肺癌对照研究[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(7): 537-541.

[14] 黄芳. VEGF 和 CA153 表达水平与乳腺癌疾病进展的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(2): 147-148.

[15] 李剑英, 季从飞, 陈佳, 等. 卡培他滨维持治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(5): 381-386.

[16] 焦洋, 宁洁, 王芳, 等. 晚期乳腺癌替吉奥与卡培他滨治疗疗效及安全性对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(7): 452-456.

(收稿日期: 2016-09-15 修回日期: 2016-12-16)

(上接第 1049 页)

[3] 罗兆芹, 赵冰冰, 张玮, 等. 血清 HE4 浓度测定对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 312-317.

[4] 金霞霞, 沈波, 颜海希, 等. 血清 HE4 和 HE4/CA125 并联检测对人卵巢癌诊断试验的 Meta 分析[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(1): 72-76.

[5] 霍怡杉, 黄艳春, 王飞, 等. 人附睾蛋白 4 与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 68-70.

[6] 刘群结. CA125、CEA、HE4 与卵巢良恶性肿瘤的关系[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(4): 482-484.

[7] 黎明鸾, 陈蔚, 林叶飞, 等. CA125 及 HE4 蛋白在卵巢癌组织及血清中的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24): 4023-4026.

[8] 朱振宁, 魏娜, 严妮子. HE4 联合 CA125 在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 623-624.

[9] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NAF, et al. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: Is it time for a step forward? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1): 167-172.

[10] Sandri MT, Bottari F, Franchi D, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 233-238.

[11] Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, et al. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(1): 52-58.

[12] 刘君, 宋静慧. 血清 CA125、HE4 在卵巢癌中的诊断及鉴别诊断[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3064-3065.

[13] Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D, et al. Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 467-471.

[14] 苏汉文, 向梅先. HE4 和 CA125 在卵巢肿瘤患者血清中的表达[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 71-74.

[15] 范亚平, 孙黎, 牛爱军, 等. 血清人附睾蛋白 4、CA125 在卵巢癌诊断中的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(29): 64-65.

(收稿日期: 2016-09-17 修回日期: 2016-11-18)