

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.011

Ⅲ期结直肠癌一线辅助化疗后卡培他滨维持治疗的临床评价*

冉文华, 陈 诚, 熊亚立, 张 敬[△]

(重庆市黔江中心医院普外科, 重庆 409000)

摘要:目的 评价Ⅲ期结直肠癌一线辅助化疗后卡培他滨维持治疗的疗效及安全性。方法 收集医院Ⅲ期结直肠癌患者69例,完成根治性手术及一线化疗(XELOX方案)后,33例给予卡培他滨单药维持患者作为观察组,余36例随访观察患者作为对照组。结果 Kaplan-Meier曲线显示,观察组中位3年无进展生存期(PFS)高于对照组[(12.24±1.26)个月比(8.12±1.43)个月, $P=0.043$];观察组维持治疗期间不良反应发生率较联合化疗期间相比降低($P<0.05$),观察组维持治疗期间与对照组同期不良反应发生率相比均无显著性差异($P>0.05$)。结论 结直肠癌一线化疗后予以单药卡培他滨维持治疗可显著延长患者3年PFS,可进而转化为总体生存率,且其耐受性好,值得临床推广。

关键词:结直肠癌;卡培他滨;维持治疗;疗效

中图分类号:R969.4;R979.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0034-04

Clinical Evaluation on Capecitabine Maintenance Therapy in the Treatment of Stage Ⅲ Colorectal Cancer After First-Line Adjuvant Chemotherapy

Ran Wenhua, Chen Cheng, Xiong Yali, Zhang Jing

(Department of General Surgery, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing, China 409000)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect and safety of capecitabine maintenance therapy in the treatment of stage Ⅲ colorectal cancer after first-line adjuvant chemotherapy. **Methods** Totally 69 patients with stage Ⅲ colorectal cancer were selected. After the completion of radical surgery and first-line chemotherapy (XELOX regimen), 33 patients were given capecitabine maintenance therapy (the observation group), and the another 36 patients were followed up (the control group). **Results** Kaplan-Meier curve showed that the median 3-year PFS of the observation group was longer than that of the control group [(12.24±1.26) months vs. (8.12±1.43) months, $P=0.043$]. During the maintenance chemotherapy period, the incidence rate of adverse reactions in the observation group was lower than that in the combined chemotherapy period ($P<0.05$). During the maintenance therapy period, there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the observation group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Capecitabine maintenance therapy in the treatment of colorectal cancer after first-line chemotherapy can significantly prolong the patients' 3-year PFS, which can then be converted to OS, and it is well tolerated and worthy of clinical promotion.

Key words: colorectal cancer; capecitabine; maintenance therapy; curative effect

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是人类目前高发的消化道恶性肿瘤。2014年,全世界结直肠癌新发病例总数居恶性肿瘤第3位,病死率居恶性肿瘤第2位^[1]。2017年的调查显示,结直肠癌的发病率及死亡率在我国居第5位,且近年来仍呈明显上升趋势,在东部沿海地区已经接近(甚至达到)一些高发国家的水平^[2]。众所周知,Ⅲ期结直肠癌最有效的治疗是合理又规范的根治性手术,但手术后复发率及转移率高达30%~40%^[3]。术后辅助化疗能降低41%的复发风险和33%的死亡风险,但总体生存率(OS)仅提高5%^[4]。根据美国国家综合癌症网络(NCCN)指南,Ⅲ期结直肠癌的标准治疗流程是根治性手术后6个月的一线化疗,随后进入随访观察

期。然而随访期间绝大多数患者出现肿瘤复发和转移,是导致患者死亡的主要原因。在标准治疗周期结束后,是继续等待观察直至肿瘤复发、转移,还是用一种疗效确切且耐受性好的单药维持治疗延长无进展生存期(PFS),进而转化为OS获益,值得研究。最新研究发现,进展期胃癌一线化疗(XELOX:卡培他滨+奥沙利铂)后,用卡培他滨维持治疗能显著延长PFS和OS,且毒性轻微,患者耐受性较好^[5]。且卡培他滨用于转移性结直肠癌维持治疗安全、可行^[6]。本研究中旨在评价Ⅲ期结直肠癌经一线辅助化疗(XELOX)后,继续使用卡培他滨维持治疗是否能提高患者的PFS及其耐受情况。现报道如下。

*基金项目:重庆市卫生计生委面上项目[2015MSXM136]。

第一作者:冉文华,男,土家族,硕士研究生,副主任医师,研究方向为胃及结直肠肿瘤和腹外疝基础,(电子信箱)rangege66520@163.com。

[△]通信作者:张敬,男,蒙古族,大学本科,主任医师,研究方向为消化道肿瘤的综合诊治及普外科疑难杂症的处理,(电子信箱)1248579995@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别	年龄	BMI	T分期(例)		N分期(例)		淋巴结检测数(例)		分化程度(例)			
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	T ₁ ~T ₃	T ₄	N ₁	N ₂	<12个	≥12个	低分化	中分化	高分化	未分化
观察组(<i>n</i> = 33)	19/14	64.2 ± 5.3	22.3 ± 2.4	24	9	17	16	5	28	7	17	8	1
对照组(<i>n</i> = 36)	21/15	62.1 ± 6.7	23.1 ± 2.1	23	13	20	16	6	30	6	19	10	1
χ^2/t 值	0.004	1.438	1.476	0.561		0.036		0.029			0.449		
<i>P</i> 值	0.999	0.236	0.183	0.425		0.541		0.908			0.483		

注: BMI为体质量指数。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:术前CT证实无远处转移;经根治性手术且术后病理证实为Ⅲ期结直肠癌^[7];术后顺利完成8期XELOX方案化疗,化疗期间未出现复发或转移;体力状况美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)标准≤2分;肝、肾功能良好;本研究经医院医学伦理会批准,所有患者均签署知情同意书。

排除标准:不能耐受化疗毒性反应及自行终止化疗;合并血液系统疾病;一线治疗期间出现病情进展;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取我科2013年3月至2014年4月收治的肠镜取活检证实为结直肠癌的患者69例,并随访至2017年8月。随机分为对照组(36例)和观察组(33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。详见表1。

1.2 方法

所有患者均行根治术治疗,均由同一手术主刀医师完成,术后均接受8个周期的XELOX方案标准辅助化疗:奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20050962,规格为每支100 mL:0.1 g)130 mg/m²,静脉滴注,持续3 h,第1天;卡培他滨片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20133365,规格为每片0.5 g)1 000 mg/m²,按时口服,每日2次(1~14 d);休息1周,再进行下1个化疗周期(21 d为1周期,共8个周期)。根据患者意愿决定是否接受卡培他滨维持治疗,其中33例患者纳入观察组,治疗方案为卡培他滨1 000 mg/m²,口服,每日2次(1~14 d),21 d为1个周期,一直服用直至病情进展或不能耐受。另外36例患者经过一线化疗XELOX方案后进入随访阶段,作为对照组。

1.3 观察指标

无论是一线化疗期间还是维持治疗期间,所有患者均需在每个化疗周期前(维持阶段两组同步)进行相关检查,包括血常规、肝肾功能、电解质、癌胚抗原(CEA)、心电图、B超及胸部X线摄片。按照2017年版NCCN结直肠癌临床实践指南,患者术后前2年应每3~6个月

进行1次胸部+全腹盆CT扫描,半年1次肠镜;然后1年1次胸部+全腹盆CT扫描、肠镜,直至5年(或病情进展)。若患者临床表现提示肿瘤进展或CEA异常升高,则立即复查CT扫描和(或)肠镜。

研究终点:PFS,即手术后开始治疗到首次出现肿瘤复发、转移或任何原因引起死亡之间的时间间隔。采用美国国立癌症研究所(NCI)的实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[7]。

化疗毒性反应评定:参照NCI药物毒性评价标准^[8],不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、白细胞减少、贫血、血小板减少、腹泻、口腔黏膜反应、周围神经病变、手足综合征、色素沉着、肝功能异常等,均按严重程度分为I~IV级。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以率或百分比(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher精准检验;Kaplan-Meier曲线法作PFS生存曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。至随访截止日期,观察组有10例(30.30%)发生转移、复发或死亡,对照组有17例(47.22%)发生转移复发或死亡。观察组中位PFS为(12.24 ± 1.26)个月,对照组为(8.12 ± 1.43)个月,Kaplan-Meier曲线提示,两组间PFS的差异有统计学意义($P = 0.043$, $\chi^2 = 4.237$),详见图1。

3 讨论

维持治疗是指一线化疗一段时间后,达到最佳疗效且处于疾病稳定状态时,停用某些毒性明确的药物而使用低毒性、低强度的药物持续化疗。其目的是为了延长患者的PFS、延缓肿瘤复发或转移时间、减少不良反应,进而提高患者生活质量。目前,临床一些晚期肺癌及乳腺癌在强烈的一线或二线治疗后予以维持治疗延长了PFS及OS^[9]。近年来,国内外对晚期转移性结直肠癌(mCRC)的维持治疗进行研究,目前已有大量研究证实其有效,如CAIRO3, AIO0207, MACRO等研究;上述研究是以靶向药物为标准的维持治疗方案,然

表2 观察组不同时期不良反应发生率比较[例(%), n=33]

不良反应	维持治疗期	联合化疗期	P值	χ^2 值
恶心	7(21.21)	17(51.52)	0.014	6.548
呕吐	5(15.15)	16(48.48)	<0.01	8.451
腹泻	1(3.03)	15(45.45)	<0.01	14.318
口腔黏膜炎	3(9.09)	11(33.33)	0.034	4.442
色素沉着	1(3.03)	14(42.42)	<0.01	8.250
白细胞减少	5(15.15)	27(81.82)	<0.01	29.360
血小板减少	2(6.06)	16(48.48)	<0.01	12.910
手足综合征	3(9.09)	16(48.48)	<0.01	10.657
肝功能异常	6(18.18)	25(75.76)	<0.01	21.959
周围神经病变	3(9.09)	20(60.61)	<0.01	17.083

表3 两组维持治疗期间不良反应比较

不良反应	观察组(n=33)	对照组(n=36)	P值	χ^2 值
恶心	7(21.21)	6(16.67)	0.671	0.231
呕吐	5(15.15)	4(11.11)	0.902	0.021
腹泻	1(3.03)	2(5.56)	0.613	0.290
口腔黏膜炎	3(9.09)	2(5.56)	0.895	0.011
色素沉着	1(3.03)	3(8.33)	0.852	0.014
白细胞减少	5(15.15)	3(8.33)	0.643	0.254
血小板减少	2(6.06)	1(2.78)	0.999	0.007
手足综合征	3(9.09)	1(2.78)	0.536	0.370
肝功能异常	6(18.18)	6(16.67)	0.913	0.024
周围神经病变	3(9.09)	2(5.56)	0.895	0.011

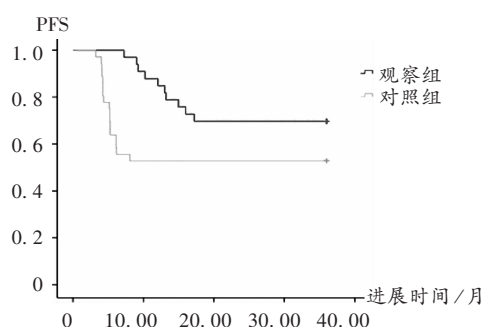


图1 3年无瘤进展生存曲线图

而其昂贵的价格却成为普遍运用于临床的障碍;虽然其不良反应的发生率和严重程度较常规化疗药物低,但长期使用仍有风险,如贝伐珠单抗有引起消化道出血、静脉血栓及脑血管意外的可能。因此,需要选择尽可能单药且不良反应低、价格相对便宜及经口服用的维持治疗方案。

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶(FU)类似物,通过口服方式在肠道内吸收,再于肝脏内氧化还原转化为脱氧氟尿苷,再于肿瘤细胞内产生高浓度的5-FU,对肿瘤细胞起到较高毒性作用,而对正常组织细胞低的毒副反应^[10]。Waddell等^[11]开展的双中心Ⅱ期XeQuali研究中纳入45例mCRC患者,予以4周期的XELOX标

准治疗后,对病情取得完全缓解、部分缓解、疾病稳定疗效的患者改用卡培他滨单药每天2500 mg/m²的3周期方案,直至疾病进展;结果显示,卡培他滨维持治疗组患者在PFS和OS上要优于总体人群,且卡培他滨维持治疗并未影响患者生活质量。另一项多中心、随机Ⅲ期临床研究中,纳入275例接受XELOX或FOLFOX方案治疗后获得疾病控制(完全缓解、部分缓解或病情稳定)的转移性结直肠癌患者,随机分配至卡培他滨维持组(136例)和观察组(138例),中位随访时间为29.0个月。卡培他滨维持组中位PFS明显长于观察组(11.0个月比8.0个月, $P < 0.01$)。两组的安全性相当,观察组最常见的3级或4级毒副反应是嗜中性粒细胞减少症、手足综合征和黏膜炎。该研究认为,单药卡培他滨维持治疗可以作为mCRC患者经XELOX或FOLFOX方案治疗后较好的治疗选择^[12]。

关于肿瘤转移,有理论认为是恶性肿瘤细胞通过上皮-间质转化(EMT)获得侵袭转移的表型,脱离原发灶进入循环系统成为具有侵袭转移能力的循环肿瘤细胞(CTCs),再形成远处转移^[13]。相关结直肠癌研究显示,早期结直肠癌患者血液中存在CTCs,且与结直肠癌转移复发密切相关^[14]。如何减少患者复发或转移,进而影响患者的PFS及OS。受上述卡培他滨维持治疗mCRC研究启示,本研究中采用相似模式对Ⅲ期结直肠癌术后经一线化疗后的患者进行研究,结果显示,观察组中位PFS比对照组更优($P = 0.043$),且观察组维持期不良反应与同期对照组相比,有更好的耐受性($P < 0.05$)。

综上所述,结直肠癌术后一线化疗后予以卡培他滨维持治疗能延长PFS,减少肿瘤复发及转移,从而提高OS,同时有较好的耐受性、安全性。但本研究尚存在不足,如对于OS还未跟踪随访;且本研究为一项回顾性研究,样本量偏少,还需要大样本多中心前瞻性随机对照研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-107.
- [2] 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.
- [3] Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4): 959-966.
- [4] Lee S, Park SH, Lira do H, et al. A retrospective study of first-line combination chemotherapy in advanced colorectal cancer: a Korean single-center experience[J]. Cancer Res Treatment,