

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.01.015

• 临床应用 •

卡培他滨维持治疗老年晚期转移性结直肠癌的生存分析

冯娜欣¹, 袁彩君², 于兴旭²

Survival Analysis of Capecitabine Maintenance Therapy in Elderly Patients with Advanced Metastatic Colorectal Cancer

FENG Naxin¹, YUAN Caijun², YU Xingxu²

1. Department of Oncology, Post-graduate College, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China; 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University

Corresponding Author: YUAN Caijun, E-mail: Yuancaijun08@126.com



Abstract: Objective To evaluate the efficacy and toxicity of capecitabine maintenance therapy in elderly patients with advanced metastatic colorectal cancer. **Methods** From August 1st, 2007 to August 1st, 2011, after they had achieved clinical response (CR+PR+SD) from first-line chemotherapy, elderly patients with advanced metastatic colorectal cancer in the first affiliated hospital of Liaoning Medical University received two different treatment strategies, according to the patient's own intention. The treatment group (30 cases) were treated with capecitabine maintenance therapy of capecitabine 1 000 mg/m² po bid dl-14,q21d. The control group (48 cases) did not receive any further chemotherapy until disease progression. TTP and overall survival time of two groups, and the toxicity of the maintenance group were observed. **Results** The median time to progression was 10.3 months vs. 6.5 months ($P = 0.000231$), the median overall survival were 31.4 months vs. 18.4 months ($P = 0.000319$), of patients in maintenance therapy group and control group, respectively. The differences between them were statistically significant. The major side effects in maintenance therapy group were hand-foot syndrome, digestive tract reaction, hematology toxicity, mild impairment of liver and kidney's function. **Conclusion** Capecitabine maintenance therapy could benefit the elderly patients with advanced metastatic colorectal cancer by extending time to progression and overall survival, and is generally well tolerated, worthy of enlarging the sample for further research.

Key words: Colorectal neoplasms; Maintenance therapy; Capecitabine; Elderly

摘要:目的 评价卡培他滨维持治疗老年晚期转移性结直肠癌的疗效及安全性。**方法** 自2007年8月1日—2011年8月1日在辽宁医学院附属第一医院完成一线化疗后达到疾病控制 (CR+PR+SD) 的老年晚期转移性结直肠癌患者接受两种不同的治疗策略 (按患者自己意愿)。治疗组30例, 予卡培他滨维持治疗 (卡培他滨常规量为1 000 mg/m², 每日2次, 连用2周, 休息1周, 每21天为1周期); 对照组48例, 观察直至疾病进展再接受进一步治疗。观察两组患者的疾病进展时间 (TTP)、总生存期 (OS) 及不良反应。**结果** 维持治疗组和对照组的中位疾病进展时间分别为10.3月、6.5月, 差异有统计学意义 ($P=0.000231$); 中位总生存期分别为31.4月、18.4月, 差异有统计学意义 ($P=0.000319$)。维持治疗组的主要不良反应为手足综合征、消化道反应、较轻的血液学毒性及肝肾功能损害。**结论** 卡培他滨维持治疗通过延长老年晚期转移性结直肠癌患者的疾病进展时间和总生存期可使其获益且耐受性良好, 值得扩大样本进一步研究。

关键词: 结直肠肿瘤; 维持治疗; 卡培他滨; 老年

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

0 引言

结直肠癌是一种高发病率、高死亡率的疾病, 大多为老年人, 其中年龄 >65岁者占70%, >75岁者占40%, 另外结直肠癌死亡的患者中75%的年龄大于65岁^[1], 因此我们应特别关注老年结直肠癌的治疗。目前转移性结直肠癌的治疗多采用

收稿日期: 2012-11-27; 修回日期: 2013-01-29

作者单位: 1. 121001 辽宁锦州, 辽宁医学院研究生学院肿瘤学; 2. 辽宁医学院附属第一医院肿瘤科

通信作者: 袁彩君, E-mail: Yuancaijun08@126.com

作者简介: 冯娜欣(1987-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤诊断治疗的基础和临床研究

氟尿嘧啶联合铂类或伊立替康的化疗方案，但伴随化疗时间的延长，其不良反应也逐渐累积，延长一线化疗时间对晚期结直肠癌患者来说并无潜在益处。为了更加有效的延长结直肠癌患者的生存期、提高其生活质量，肿瘤学者提出了维持治疗的概念并且应用于临床研究。但目前关于晚期转移性结直肠癌维持治疗的方案仍未有统一的标准，有待进一步研究。本研究评估了卡培他滨维持治疗老年晚期转移性结直肠癌患者的疗效及安全性，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年8月1日—2011年8月1日在辽宁医学院附属第一医院共有78例不可切除的老年晚期转移性结直肠癌患者按照标准计量和给药方法接受了系统一线化疗，化疗方案包括FOLFOX（奥沙利铂-亚叶酸钙-5氟尿嘧啶）、FOLFIRI（伊立替康-亚叶酸钙-5氟尿嘧啶）、XELOX（奥沙利铂-卡培他滨）。达到疾病控制（CR+PR+SD）的患者根据患者自己的意愿分为卡培他滨维持治疗组30例和对照组（仅观察）48例，所有患者均签署知情同意书。两组病例的基线临床特征均具有可比性，见表1。

1.2 样本（病例）选择方法

1.2.1 预研筛选

预研筛选包括体格检查、治疗用药史、生命体征、体力状况、血常规、肿瘤标记抗原指标、血液生化检查等；并按规定进行常规胸片、肝胆胰脾彩色普勒超声检查；在入组前1月内通过计算机断层扫描(CT)或核磁共振造影(MRI)扫描对可测病灶进行的测量评估。

1.2.2 病例入选标准

（1）年龄≥65岁，性别不限；（2）有明确病理诊断的晚期转移性结直肠癌患者；（3）经一线化学治疗并获得CR、PR、SD的患者，预计生存期大于3月；（4）至少有1个影像学检查（CT、MRI、X线）显示的可测量病灶；（5）外周血象基本正常，心、肝、肾功能无明显异常，心电图基本正常；（6）化验指标必须符合下列要求：外周血象：白细胞≥4.0×10⁹/L，粒细胞≥2.0×10⁹/L，PLT≥100×10⁹/L,Hb≥90 g/L；肾功能：Cr≤1.5倍正常上限；肝功能：转氨酶在正常上线的2.5倍以下，胆红素在正常上限的1.5倍以下，若有肝转移，转氨酶在正常上限的5倍以下，胆红素在正常上限的

表1 两组病例的基线临床特征

Table 1 The baseline clinical characteristics of two groups

Characteristics	Maintenance n(%)	Control n(%)	Statistical treatment (P)	
Gender				
Male	18(60.0)	30(62.5)	$\chi^2=0.049$ (0.825)	
Female	12(40.0)	18(37.5)		
Age				
Range	65-82	65-84	$t=0.619$ (0.537)	
Median age	73	74		
Primary lesion site				
Colon	19(63.3)	32(66.7)	$\chi^2=0.091$ (0.763)	
Rectum	11(36.7)	16(33.3)		
Pathological feature				
Well-differentiated	6(20.0)	10(20.8)	$\chi^2=0.537$ (0.764)	
Median-differentiated	17(56.7)	30(62.5)		
Poorly-differentiated	7(23.3)	8(16.7)		
Metastatic sites				
Liver	10(33.3)	20(41.7)	$\chi^2=2.267$ (0.811)	
Lung	11(36.7)	13(27.1)		
Distant lymph nodes	2(6.7)	4(8.3)		
Peritoneum	5(16.7)	5(10.4)		
Pelvic cavitas	1(3.3)	2(4.2)		
Others	1(3.3)	4(8.3)		
ECOG status				
0-1	27(90.0)	44(91.7)		$\chi^2=0.000$ (1.000)
≥2	3(10.0)	4(8.3)		
Median cycles of 1st-line therapy	6	6		
Ist-line therapy regimen				
FOLFOX	22(73.3)	33(68.8)	$\chi^2=0.358$ (0.836)	
FOLFIRI	5(16.7)	8(16.7)		
XELOX	3(10.0)	7(14.6)		
Response to 1st-line therapy				
CR	3(10.0)	4(8.3)	$\chi^2=0.167$ (0.920)	
PR	17(56.7)	26(54.2)		
SD	10(33.3)	18(37.5)		

2.5倍以下；（7）维持治疗组自愿参加，跟踪随访依从性好。

1.2.3 病例排除标准

（1）不符合纳入标准的病例，或符合纳入标准但未按规定用药，无法判断疗效或资料不全影响疗效判断者；（2）经手术、放疗等治疗达到病情稳定者；（3）在维持治疗期间接受手术、放疗等其他特殊抗肿瘤治疗；（4）无可测量原发灶；（5）严重、未控制的内科疾患及感染；（6）有严重的器质性病变，或重要脏器功能衰竭，如失

代偿性心、肺、肾等功能衰竭导致不能接受维持治疗的患者；（7）同时患有其他恶性肿瘤；（8）同时采用其他试验药物或正在其他临床试验中；（9）外周神经病变有症状，NCI分级>II度；（10）精神异常。

1.3 治疗方法

维持治疗组卡培他滨常规用量为1000 mg/m²，每日两次，饭后服用，连用2周，休息1周，21天为1周期。连用2周期评价疗效，有效且能耐受者继续维持治疗直至病情进展或患者出现严重的不良反应。具体用药剂量以患者实际服用剂量而定。对照组不接受任何治疗只定期进行临床观察直至病情进展再接受进一步治疗。在维持治疗期间每2周期和治疗结束时对所有入组患者可测量病灶进行重复评估，疗效评估间隔时间至少为4周。维持治疗组每周期治疗前后进行常规体格检查，生命体征、体力状况、心电图及必要的实验室检查如：血常规、肝肾功、肿瘤抗原标记指标等。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

疗效评定根据RECIST实体瘤疗效评价标准定为完全缓解（CR），部分缓解（PR）、稳定（SD）和进展（PD），以CR+PR为有效，CR+PR+SD为疾病控制。主要研究终点为疾病进展时间（time to progression,TTP），次要研究终点为总生存期（overall survival,OS）；TTP为从入组开始到肿瘤进展的时间，OS为从入组开始至患者死亡或末次随诊的时间。

1.4.2 不良反应

不良反应按美国国家癌症研究所（NCI）所制定的常用毒性标准（CTC）3.0抗癌药物毒性分度标准进行评价。

1.5 随访

病例随访根据病例记载的详细地址及联系方式，通过电话或来院等方式与患者或其亲属取得联系，获取患者的疾病状况以及患者生存或死亡信息。生存时间以月为单位，每月随访1次，主要终点为TTP，次要研究终点为OS，随访截止日期为2012年10月1日。

1.6 统计学方法

所有数据经应用SPSS17.0统计软件进行处理，计量资料采用 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验，对于无进展生存期和总生存期采Kaplan-Meier法完成生存分析，并采用Log rank检验完成组间比较，*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗时间和临床疗效

随访截止至2012年10月1日，随访时间为3~61月，中位随访时间为22月，所有病例均有完整的临床资料及随访资料。在维持治疗组卡培他滨治疗的中位周期数为4周期（3~9周期）。在维持治疗组86.7%（26/30）的患者接受了二线化疗，对照组89.6%（43/48）的接受了二线化疗，*P* = 0.978(连续校正 χ^2)，差异无统计学意义；没有患者进行靶向治疗。维持治疗组的中位疾病进展时间(median time to progression, mTTP)为10.3月（95%CI:9.173~11.427），TTP范围为2.5~16.0月，对照组的mTTP为6.5月（95% CI:4.803~8.197），TTP范围为2.2~14.3月，两组mTTP对比差异有统计学意义(*P* = 0.000231)，对照组比卡培他滨维持治疗组mTTP明显要短，见图1。维持治疗组的中位总生存期（median overall survival, mOS）为31.4月（95% CI:24.534~38.266），OS范围为5.2~61月；对照组的mOS为18.4月（95% CI:16.175~20.625），OS范围为3.5~40月，两组的mOS对比差异有统计学意义（*P* = 0.000319）对照组比卡培他滨维持治疗组mOS明显要短，见图2。

2.2 不良反应

卡培他滨维持治疗组血液学毒性较轻有20%（6/30）发生I~II度白细胞下降，手足综合征I度20%（6/30），II度3.3%（1/30），腹泻I度13.3%（4/30），II度6.7%（2/30），恶心、呕吐I度16.7%（5/30），II度3.3%（1/30）。所有患者均未发生重度胃肠道反应，无明显肝肾功能损害且这些药物不良反应均未造成治疗中断，也未影响疾病进展后的进一步治疗。

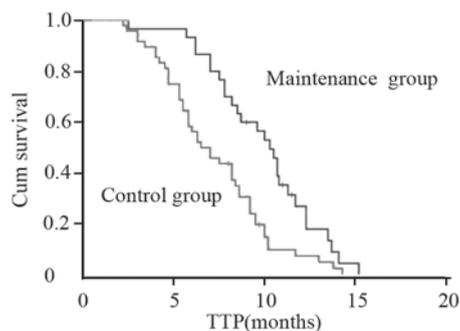


图1 接受不同治疗策略的老年晚期结肠癌患者的病程进展时间曲线

Figure1 Time to progression curves of elderly patients with advanced colorectal cancer undergoing different treatment strategy

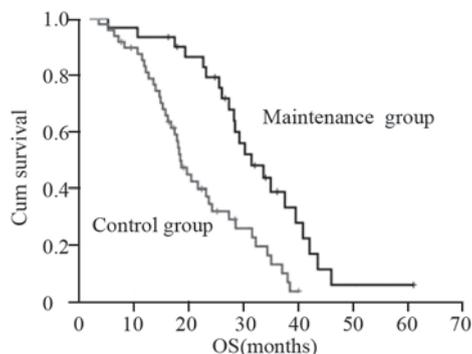


图2 接受不同治疗策略的老年晚期转移性结直肠癌患者的总生存时间曲线

Figure 2 Overall survival curves of elderly patients with advanced metastatic colorectal cancer undergoing different treatment strategy

3 讨论

一直以来结直肠癌的化疗都主张连续化疗直至患者不能耐受,从而使患者承受着化疗所带来的不良反应的痛苦,间断化疗策略的出现改变了目前的单一治疗模式,并引起了学者们的注意。OPTIMOX1^[2]和OPTIMOX2^[3]的临床研究表明6周期的FOLFOX方案治疗后接受LV-5 Fu维持治疗并不次于FOLFOX持续化疗,而且有更少的不良反应;此外,同单纯6周期FOLFOX方案治疗相比LV-5-Fu维持治疗显著提高了无进展生存;因此转移性结直肠癌的研究中, LV-5-Fu维持治疗吸引了越来越多的关注。卡培他滨因其高效、低毒和应用方便在晚期大肠癌的维持治疗中已经占据了一席之地;更多的关注集中在卡培他滨是否可以替代5-Fu应用在结直肠癌患者的维持治疗过程中。

卡培他滨作为一种新型的口服氟尿嘧啶类药物,其在胃肠道以原药形式吸收,在肿瘤组织内被代谢成有抗肿瘤活性的5-Fu。这种药物的选择性使肿瘤组织被大量破坏的同时,减少对正常组织的影响,从而提高临床治疗疗效。并且卡培他滨服用方便,多数患者只需在门诊治疗即可。Petrioli等^[4]在2006年的Oncology上发表了一项卡培他滨用作维持治疗药物的临床研究报告,33例晚期结直肠癌患者先应用FOLFOX-4进行一线化疗,待化疗结束后,临床达到客观应答、疾病稳定的患者再进入维持治疗直至病情出现进展;待疾病进展后,继续应用FOLFOX-4方案进行二线化疗;患者应答持续时间(response duration, RD)为9.2月,无进展生存期(progression-free survival, PFS)达8.6月, Li等^[5]采用卡培他滨维持治疗的患者与未应用的患者组相比疾病控制持续

时间(the duration of disease control, DDC)明显延长(14月 vs. 9月, $P=0.041$)。可见卡培他滨作为维持治疗药物方便可行,且同样适用于我国的转移性结直肠癌患者,不存在地区差异。

本研究中卡培他滨被用在一线化疗达到疾病控制的老年晚期转移性结直肠癌患者的维持治疗。卡培他滨维持治疗的中位周期数为4周期,一线化疗的中位周期数两组都为6周期;维持治疗组和对照组都接受了二线化疗;维持治疗组的TTP和OS明显长于对照组($P < 0.01$),此外卡培他滨的药物相关毒性并没有终止维持治疗,也没有影响疾病进展后的进一步治疗。这些结果表明卡培他滨维持治疗能够使老年晚期转移性结直肠癌患者受益。本研究中大多数患者一线治疗6周期后即达到稳定状态,且6周期后比之前的化疗有更严重的药物相关不良反应,继续高强度化疗既增加了药物累积毒性,也未必能带来显著的临床获益,提示在一线化疗6周期后具有良好身体状态的患者可以考虑接受维持治疗以减少累积毒性延长后续化疗时间。

本研究结果显示:卡培他滨维持治疗通过延长老年晚期转移性结直肠癌患者的疾病进展时间和总生存期可使其获益且耐受性良好,但因本研究样本量较少、非随机,且患者进展后分别进行了各种方案的后继治疗,总生存时间数据可能受到后续治疗的影响,需要进行大样本量、多中心、前瞻性、随机对照研究来进一步推广应用。

参考文献:

- [1] Raftery L, Sanoff HK, Goldberg R. Colon cancer in older adults [J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(6):561-8.
- [2] Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):394-400.
- [3] Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5727-33.
- [4] Petrioli R, Paoletti L, Marsili S, et al. FOLFOX-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2006, 70(5):345-50.
- [5] Li YH, Luo HY, Wang FH, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4):503-10.