卡培他滨联合奥沙利铂对比氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效与安全性的 Meta 分析

林丹丹，张一桥，陈　能，高嗣法
（武汉大学人民医院肿瘤中心，湖北 武汉 430060）

摘　要：［目的］分析卡培他滨联合奥沙利铂方案对比氟尿嘧啶 (5-Fu) 联合奥沙利铂方案(FOLFOX)治疗结直肠癌的疗效与安全性。［方法］在 Pubmed、EMBase 数据库、万方数据库、中国知网、Cochrane 图书馆上进行检索，时间 2005 年 1 月至 2015 年 12 月，对符合纳入标准的随机对照试验进行质量评价、数据提取，并应用 Revman 5.3 进行 meta 分析。［结果］共纳入 6 个随机对照试验，共 2463 例患者，卡培他滨组与氟尿嘧啶组完全缓解率(CR)(OR=0.90，95% CI：0.39~2.10，*P*=0.81)、部分缓解率(PR) (OR=0.81，95%CI：0.65~1.00，*P*=0.84)差异均无统计学意义。卡培他滨组在中位无进展生存期(mPFS) (HR=1，95%CI：0.97~1.15，*P*=0.21)、中位总生存期 (mOS) (HR=1，95%CI：0.98~1.18，*P*=0.14)方面表现出与 5-Fu 组相似结果。在安全性方面，卡培组有较高的手足综合征发生风险，而口腔黏膜炎、中性粒细胞减少方面较 5-Fu 组发生率低，差异均有统计学意义（*P*<0.01），其他毒副反应两组差异不明显。［结论］卡培他滨联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效与 5-Fu 组相近，且毒副反应可接受及处理。

关键词：结直肠癌；卡培他滨；奥沙利铂；氟尿嘧啶；疗效；毒副反应
中图分类号：R735.3+5；R735.3+7　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1004-0242(2016)11-0927-06
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2016.11.A018

Efficacy and Safety of Capecitabine/Oxaliplatin versus Fluorouracil/Oxaliplatin in Treatment of Colorectal Cancer：a Meta-analysis

LIN Dan-dan，ZHANG Yi-qiao，CHEN Neng，et al.
（Cancer Center of Renmin Hospital of Wuhan University，Wuhan 430060，China）

Abstract：［Purpose］To assess the efficacy and safety of capecitabine combined with oxaliplatin versus 5-Fu combined with oxaliplatin for patients with colorectal cancer. ［Methods］Databases Pubmed，Embased，Wanfang data，CNKI，Cochrane Library were searched from January 2005 to December 2015. The quality of selected randomized controlled trials(RCTs) was evaluated and data was extracted. The meta-analysis was performed with Revman 5.3 software. ［Results］Six RCTs with 2463 colorectal cancer patients were included. There were no significant differences in CR (OR=0.90，95%CI：0.39~2.10，*P*=0.81) ，PR (OR=0.81，95%CI：0.65~1.00，*P*=0.84)，mPFS (HR=1，95%CI：0.97~1.15，*P*=0.21) and mOS (HR=1，95%CI：0.98~1.18，*P*=0.14) between Capecitabine group and 5-Fu group. The incidence rate of grade 3/4 hand-foot syndrome was higher，that of stomatitis，neutropenia was lower in Capecitabine group than that in 5-Fu group（*P*<0.0001），however，there were no significant differences in other adverse effect between two groups. ［Conclusion］The efficacy of Capecitabine combined with oxaliplatin for colorectal cancer is similar to that of 5-Fu combined with oxaliplatin，and the toxicity of Capecitabine/oxaliplatin is acceptable.

Key words：colorectal cancer；capecitabine；oxaliplatin；fluorouracil；efficacy；toxicity

结直肠癌是目前危害公众健康的严重疾病，据统计全世界每年大约有 1 233 700 例新发病例和 608 700 例死亡病例，在所有肿瘤中位居第三[1]。我国结直肠癌发病年龄较欧美国家提前 12~18 年，发病较隐匿，发现时已接近晚期，失去手术机会[2]。系统的化疗能显著延长结直肠癌患者生存时间，提高生活质量。目前治疗晚期结直肠癌虽已出现如手术、放疗及生物靶向治疗等方案，持续灌注氟尿嘧啶(5-

收稿日期：2016-04-12；修回日期：2016-05-12

fluorouracil,5-Fu)结合亚叶酸钙(leucovorin,LV)及奥沙利铂方案(FOLFOX)是治疗转移性结直肠癌的标准一线化疗方案[3],然而持续静脉 5-Fu 化疗有很多弊端,比如静脉炎、血栓的发生以及增加患者住院时间等。卡培他滨(希罗达)是一种口服新型氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,在临床上已广泛应用。我们就目前的研究做一 Meta 分析,综合比较卡培他滨与 5-Fu 为基础的化疗用于治疗结直肠癌的疗效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入研究

诊断为不宜手术的晚期结直肠癌患者。纳入标准:①经病理证实为结直肠癌,影像学提示全身多处转移;②年龄≥18 岁;③以前未接受过化疗或 6 个月内未接受过其他抗肿瘤治疗;④根据实体瘤评价标准,至少有 1 个可测量病灶[4]。

1.2 干预措施

试验组使用卡培他滨联合奥沙利铂化疗;对照组使用氟尿嘧啶联合奥沙利铂为基础化疗,对照组使用亚叶酸钙为化疗增敏剂,不影响结局,两组其它治疗药物相同。

1.3 结局指标

按世界卫生组织制定的实体瘤化疗评价标准进行疗效评价,包括完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD),评价中位总生存期(median overall-survival,mOS)和中位无疾病进展期(median progression-free survival,mPFS)。安全性评价分析Ⅲ/Ⅳ级毒性反应,包括白细胞减少、贫血、发热性嗜中性粒细胞减少、恶心、呕吐、口腔炎、手足综合症、腹泻、外周神经炎等等。

1.4 检索策略

运用计算机检索 Cochrane 图书馆、Pubmed、EMBase、中国期刊数据库(CNKI),万方数据库,检索时间为 2005 年 1 月至 2015 年 12 月。中文检索关键词为“卡培他滨”、“奥沙利铂”、“氟尿嘧啶”、“结直肠癌”,英文检索关键词为“capecitabine”,“oxaliplatin”,“fluorouracil”,“colorectal rectal”。

1.5 统计分析

应用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 统计软件进行分析。计数资料以比值比(odds ratio,OR)及其 95%可信区间(confidence interval,CI)作为分析统计量,而生存分析资料则以风险比(hazards ration,HR)及其 95%CI 作为分析统计量。

2 结 果

2.1 纳入研究特征

按照关键词、主题、年份等检索策略,从 Pubmed、EMBase、CNKI,万方等数据库中,共查找到 170 篇文献。经第一遍筛查,剔除重复文献,通过阅读文章标题和摘要排除选题不相关文献 121 篇。经过仔细阅读,进一步比较分析,剔除综述及数据重复等不符合标准文献 43 篇,最终纳入 6 个 RCT[5~10](见 Figure 1),均为英文文献,共计 2463 例患者。纳入研究基本特征(见 Table 1)。

2.2 疗效评价

2.2.1 CR 及 PR

6 篇文献中,有 4 个 RCT[6~9]报道了 CR,包括 1444 例患者。经分析各研究间有统计学异质性(P=0.39,I^2=59%),采用随机效应模型进行合并分析,结果显示两种方案 CR 无统计学意义(OR=0.78,95%

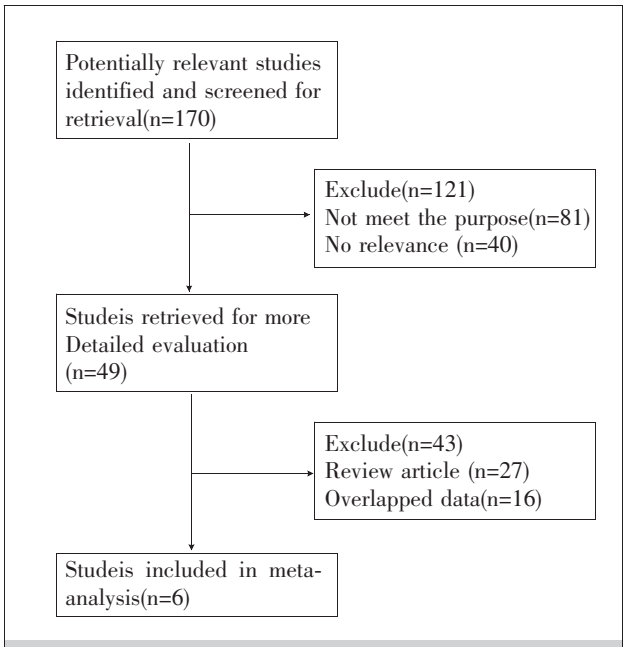

Figure 1 Flow chart of publications selection included in the meta-analysis

Table 1　Characteristics of studies included in the Meta-analysis

Study	Intervention	N	Male/Female	Age(years)	Course	Outcome indicator
Porcschen 2007[5]	CAPOX	241	151/91	66	9W	OR,PFS,OS,CR/PR,toxicity
	FUFOX	233	146/187	64	9W	
Diaz 2007[6]	XELOX	171	104/67	64	24W	CR/PR,PFS,OS,OR,toxicity
	FUOX	171	100/71	65	24W	
Rothenberg 2008[7]	XELOX	313	194/119	61	24W	OR,PFS,OS,toxicity
	FOLFOX4	314	191/123	60	24W	
Comella 2009[8]	OXXEL	156	100/56	66	36W	CR/PR,PFS,OS,toxicity
	OXAFAO	150	90/60	64	36W	
Ducreux 2010[9]	XELOX	156	100/56	66	24W	CP/PR,OR,PFS,OS,toxicity
	FOLFOX6	150	90/60	64	24W	
Dimitrios 2015[10]	CAPOX	211	117/94	64	24W	PFS,OS,toxicity
	FOLFOX6	197	111/86	62	24W	

CI:0.47~1.31)。行敏感性分析,逐一剔除 4 篇文献,结果显示剔除 Porcschen[5]以及 Comella[9]研究后异质性消除（P=0.56,I^2=0），故考虑 Porschen、Comella 等研究为引起异质性原因，剔除该两项研究后仍采用固定效应模型分析，两种方案 CR 差异无统计学意义(OR=0.90,95%CI:0.39~2.10,P=0.81],结果同前。关于 PR,各研究之间无统计学异质性(P=0.84,I^2=0),固定效应模型进行合并,结果显示两种方案间无统计学差异（OR=0.81,95%CI:0.65~1.00,P=0.84）。见 Figure 2。

2.2.2　mPFS

6 篇文献[5~10]均对 mPFS 有报道,对该 6 篇文献分析,各研究间无统计学异质性(P=0.49,I^2=0%),采用固定效应模型分析，结果显示两种方案的 mPFS

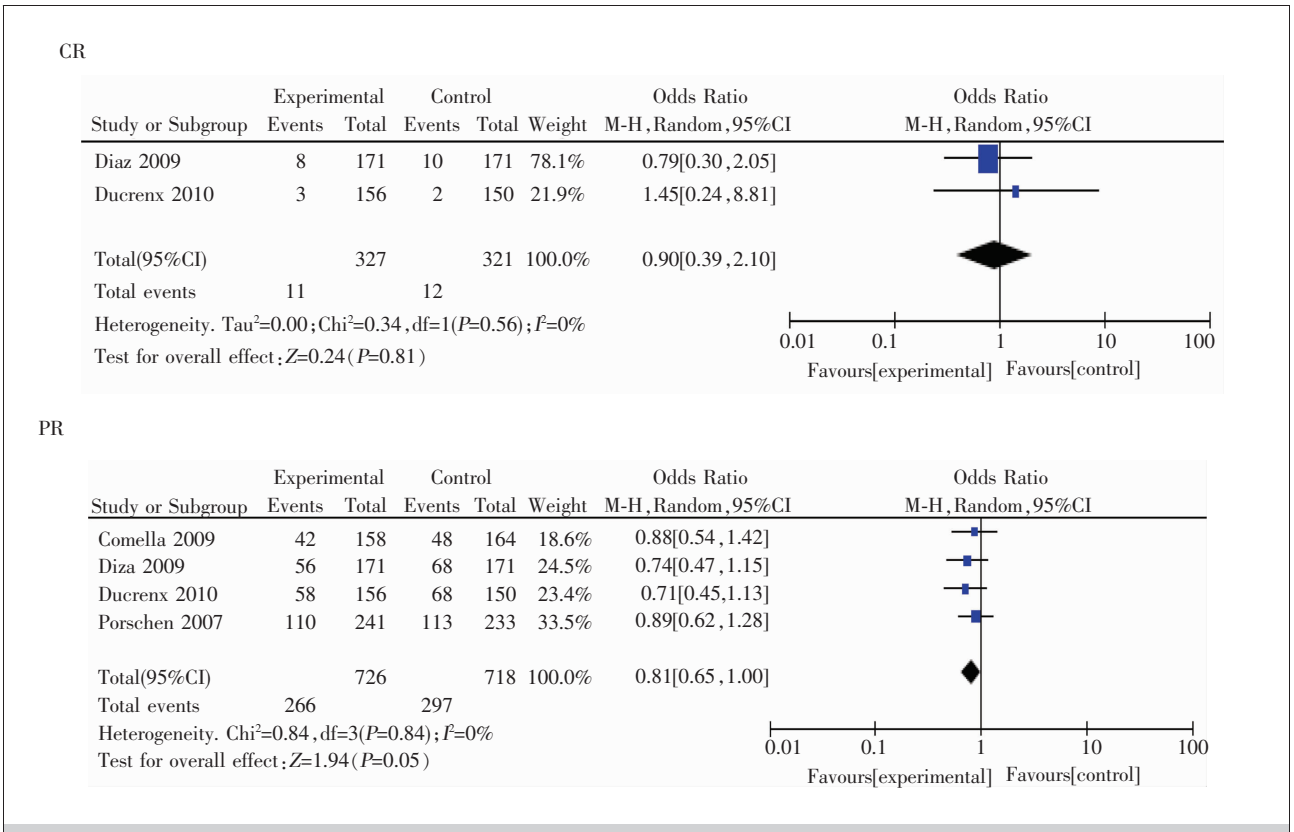

Figure 2　The meta-analysis forest plots of CR and PR between Capecitabine group and 5-Fu group in patients with colorectal cancer

差异无统计学意义（HR=1，95%CI：0.97~1.15，P=0.21）。6 篇文献均对 mOS 有报道，各研究间无统计学异质性（P=0.87，I^2=0%），采用固定效应模型进行分析，两种方案的 mOS 差异无统计学意义，（HR=1，95%CI：0.98~1.18，P=0.14）。见 Figure 3。

2.3 安全性评价

2.3.1 手足综合征

6 个 RCT[5~10]均报道了手足综合征的情况。各研究间统计学异质性不明显（P=0.11，I^2=47%），使用固定效应模型进行合并，结果显示卡培他滨组手足综合征发生率明显高于 5-Fu 组，差异有统计学意义（OR=3.03，95%CI：2.19~4.18，P<0.0001）。

2.3.2 口腔炎

4 个 RCT[5,7,9,10]报道了口腔炎的情况，研究间无统计学异质性（P=0.15，I^2=44%），采用固定效应模型分析，结果显示卡培他滨组口腔炎发生情况低于 5-Fu 组，差异有统计学意义（OR=0.51，95%CI：0.38~0.69，P<0.0001）。

2.3.3 嗜中性粒细胞减少症

5 个 RCT [5,7~10] 报道了嗜中性粒细胞减少的情况。各研究间有统计学异质性（P<0.001，I^2=85%），采用随机效应模型分析，卡培他滨组粒细胞减少低于 5-Fu 组（OR=0.30，95%CI：0.17~0.51）。行敏感性分析，逐一剔除 5 篇文献，显示剔除 Diaz-Rubio 等[8]研究后异质性消除（P=0.84，I^2=0），考虑 Diaz-Rubio 等研究为引起异质性原因，剔除该项研究后仍采用固定效应模型分析，卡培他滨组粒细胞减少情况低于 5-Fu 组（OR=0.23，95%CI：0.18~0.29，P<0.0001），结果与前一致，差异有统计学意义。

除上述结果外，在其它常见毒副反应中，例如，恶心、呕吐、腹泻、发热、血小板减少、外周神经炎等，两组差异不明显。

2.4 发表偏倚

本 Meta 分析漏斗图上点分布基本呈倒置的漏

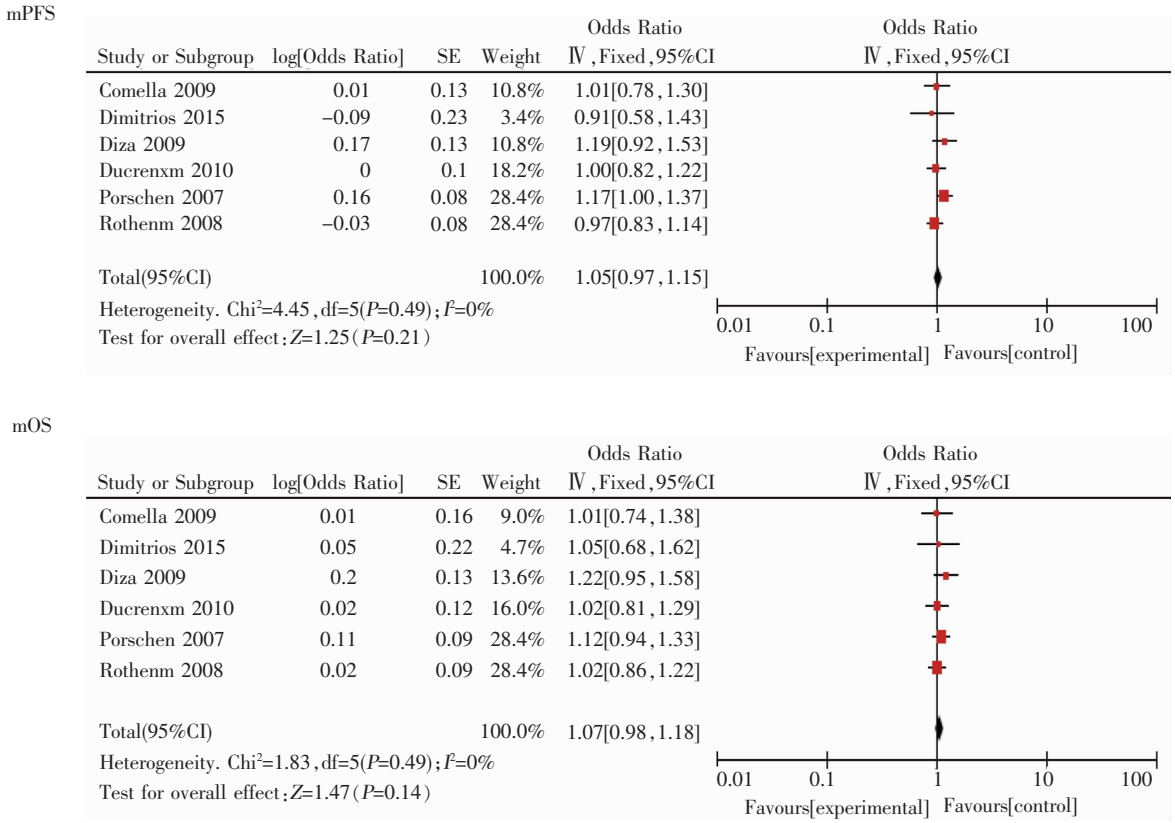

Figure 3 The meta-analysis forest plots of mPFS and mOS between Capecitabine group and 5-Fu group in patients with colorectal cancer

斗状,未见明显发表偏倚。

3 讨 论

尽管结直肠癌的发生率在过去的几十年中有所下降,但仍是中国、韩国和日本等国家死亡率较高的癌症之一。早期结直肠癌患者手术切除加或不加辅助化疗已成为标准的治疗方案，对于晚期结直肠癌患者,化疗通常是有效的治疗选择。5-Fu 类药物多年来一直作为消化道肿瘤化疗的基础药物，通常与铂类联用,有时还可加用蒽环类药物或紫杉类药物[11]。长时间灌注 5-Fu 化疗需持续静脉泵入以及静脉置管,住院观察,给患者带来诸多不便,且增加住院费用。卡培他滨(希罗达)是一种新型氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物,体内转变成 5-Fu 的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物，能够抑制细胞分裂和干扰 RNA 和蛋白质合成[12],口服后快速经肠黏膜进入肝脏,在肝脏多种酶催化下,在肿瘤细胞转内化为氟尿嘧啶,从而发挥较强的靶向性、高选择性的抗肿瘤效应[13]。奥沙利铂为第三代铂类化合物,与顺铂相比,其不需要水化治疗,耐受性更好[14];另外,奥沙利铂还能提高肿瘤细胞内胸腺嘧啶磷酸化酶活性，从而提高卡培他滨在肿瘤细胞内的转化作用，两者可以发挥协同抗肿瘤效果[15]。卡培他滨化疗效果好、服用方便,患者可家中或门诊服药,定期复查。Dimitrios 等[10] 2015 年最新临床研究报道纳入 408 例患者,结果显示 5-Fu 组 3 年无疾病生存率为 79.8%,卡培他滨组为 79.5%,5-Fu 组 3 年总生存率为 87.2%,卡培他滨组为 86.9%,总的来说两组治疗效果差异不大,最终与肿瘤组织某些特异表达的蛋白有关。Li 等[16]研究表明卡培他滨维持治疗能明显控制疾病进展；单药维持治疗时贫血和中性粒细胞减少为主要不良反应,手足综合征是最常见的毒性反应,经预处理和及时用药可缓解其副反应。

本 Meta 分析结果显示,卡培他滨联合奥沙利铂在结直肠癌患者的完全缓解率、部分缓解率差异均无统计学意义(P>0.05),两种方案疗效相似。在生存时间方面,mPFS、mOS 差异亦无统计学意义。从结果可看出，氟尿嘧啶类药物联合奥沙利铂化疗有效率较高。在关注化疗效果的同时我们也不能忽略药物的安全性和耐受性。本研究对于Ⅲ/Ⅳ级不良反应发生率进行分析，发现卡培他滨组手足综合征的发生率高于氟尿嘧啶组(P<0.05),但在口腔炎、嗜中性粒细胞减少副反应方面低于氟尿嘧啶组 (P<0.05),在恶心、发热、腹泻、血小板减少、外周神经炎等副反应方面两组差异无统计学意义(P>0.05)。有研究表明二者毒副反应都在可接受范围内并且是可以处理的。

本 Meta 分析认为,卡培他滨对比氟尿嘧啶联合奥沙利铂在治疗结直肠癌患者有效率方面大致相同，在安全性方面，卡培他滨组手足综合征发生率高,但在口腔炎、嗜中性粒细胞减少副反应方面较氟尿嘧啶组低。卡培他滨(希罗达)不需要静脉输入,避免了感染、脉管炎,及其它一些老年患者静脉输液风险的发生,明显提高患者生存质量。综上,卡培他滨联合奥沙利铂化疗方案不失为结直肠癌晚期患者以氟尿嘧啶为基础静脉化疗的一种较好的替代方案,能够积极控制晚期结直肠癌进展，且毒副反应在可控范围内。由于本 Meta 分析纳入研究的文献质量,药物生产商及用药疗程、随访周期差异,同时纳入研究样本量较少,缺乏更高质量研究数据,上述结论尚需要更多大样本、多中心随机对照临床试验证实。

参考文献:

[1] Jemal A,Bray F,Center MM,et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.

[2] Chen Q,Liu ZC,Cheng LP,et al. An analysis of incidence and morality of colorectal cancer in China 2003~2007[J]. China Cancer,2012,21(3):179-182. [陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003-2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(3):179-182.]

[3] O'Neil BH,Goldberg RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer:An up date of recent clinical trials [J]. Oncologist,2008,13(10):1074-1083.

[4] VAN Cutsem E,Cervantes A,Nordlinger B,et al. Metastatic colorectal cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up [J]. Ann Oncol,2014,25 (Suppl 3):1-9.

[5] Rothenberg ML,Cox JV,Butts C,et al. Capecitabine plus oxaliplatin(XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin(FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer:a randomized phase Ⅲ noninferiority study [J]. Ann Oncol,2008,19(10):1720-1726.

[6] Porschen R,Arkenau HT,Kubicka S,et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin

plus oxaliplatin:a randomized comparison in metastatic colorectal cancer-a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. J Clin Oncol,2007,25(27):4217-4223.

[7] Ducreux M,Bennouna J,Hebbar M,et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. Int J Cancer,2011,128(3):682-690.

[8] Diaz-Rubio E,Tabernero J,Gomez-Espana A,et al. Phase Ⅲ study of capecitabine plus oxaliplatin versus continuous infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer:final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors trial[J]. J Clin Oncol,2007,25(27):4224-4230.

[9] Comella P,Massidda B,Filippelli G,et al. Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/ leucovorin in metastatic colorectal cancer patients:results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401 [J]. J Cancer Res Clin Oncol,2009,135(2):217-226.

[10] Dimitrios P,Vasilios K,George P et al. Randomized phase Ⅲ clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil,leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage Ⅱ or stage Ⅲ colorectal cancer [J]. BMC Cancer,2015,15:384.

[11] Lichtman S M,Wildiers H,Chatelut E,et al. International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce:evaluation of chemotherapy in older patients-an analysis of the medical literature [J]. J Clin Oncol,2007,25:1832-1843.

[12] Liu YH,Zhang B. Clinical study of oxaliplatin or irinotecan plus capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol,2013,29(4):243-245.[刘慧燕,张斌. 奥沙利铂或伊立替康联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29 (4):243-245.]

[13] Niu JH,Feng Hk,Cong ZL,et al. Domestic Meta-analysis of capecitabine combined wiith other drugs as neoadiuvant therapy in advanced gastric cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2014,21 (4):304-308.[牛建花,冯光坤,丛支亮,等. 中国进展期胃癌含卡培他滨新辅助化疗初步研究 meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(4):304-308.]

[14] Al-Batran SE,Hartmann JT,Probst S,et al. Phase Ⅲ trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil,leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin:a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. J Clin Oncol,2008,26(9):1435-1442.

[15] Chen F,Zhu HH,Wang L. Clinical efficacy of capecitabine and oxaliplatin in preoperative neoadjuvant chemotherapy for middle-advanced gastric cancer [J]. The Practical Journal of Cancer,2014,29(1):53-55.[陈浮,朱海杭,王璐. 卡培他滨联合奥沙利铂术前新辅助化疗治疗中晚期胃癌的疗效分析[J].实用癌症杂志,2014,29(1):53-55.]

[16] 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 meta-static colorectal cancer [J]. Cancer Res Clin Oncol,2010,136(4):503-510.