

# 卡培他滨节拍化疗在晚期结直肠癌维持治疗中的疗效观察

Clinical Observation of Metronomic Chemotherapy with Capecitabine as Maintenance Treatment in Advanced Colorectal Cancer // HU Jia-nan, XU Yi-yuan, LI Ting, YU Wei-fei, ZHAO Li-ping

胡佳楠, 徐益元, 李 廷, 虞伟妃, 赵丽萍  
(丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000)

**摘要:** [目的] 探讨卡培他滨节拍化疗维持治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性。[方法] 入组 69 例复发转移性结直肠癌患者, 完成联合化疗后疗效评价无疾病进展, 根据治疗方法不同分为节拍化疗组、常规化疗组。节拍化疗组 32 例给予小剂量卡培他滨节拍化疗 500mg, 2 次/d, 持续口服, 28d 为 1 个周期; 常规化疗组 37 例每次给予卡培他滨 1250mg/m<sup>2</sup>, 2 次/d, 连续 14d, 休 7d, 21d 为 1 个周期; 4 个周期后观察毒副反应及近期疗效, Kaplan-Meier 法绘制中位无进展生存期(PFS)生存曲线图。[结果] 节拍化疗组与常规化疗组有效率分别为 15.63% 和 16.22% ( $\chi^2=0.004, P=0.947$ ), 疾病控制率分别为 71.88% 和 70.27% ( $\chi^2=0.021, P=0.884$ ), 差异均无统计学意义。节拍化疗组中位 PFS 为 8.6 个月, 常规化疗组为 7.9 个月, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.367, P=0.554$ )。节拍化疗组不良反应发生率均低于常规化疗组, 且骨髓抑制及手足综合征发生率两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。[结论] 卡培他滨节拍化疗较常规化疗在结直肠癌晚期维持治疗中显示出等效低毒的特点, 值得临床进一步推广。

**关键词:** 转移性结直肠肿瘤; 卡培他滨; 节拍化疗; 维持治疗

**中图分类号:** R735.3\*5; R735.3\*7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2019)06-0587-04  
**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B020

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升。化疗是晚期结肠癌的主要治疗方法, 近年来提出的节拍化疗(metronomic chemotherapy)是指采用低剂量化疗药物, 即相当于常规剂量的 1/10~1/3, 不间断持续性或高频率给药, 以肿瘤内活化内皮细胞为治疗靶点的化疗模式, 也称为抗新生血管化疗。节拍化疗常用的药物有替加氟、卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤等。这些药物具有抗肿瘤血管生成以及对肿瘤细胞产生毒性的双重抗肿瘤机制, 同时不良反应较轻微, 为结直肠癌治疗提供了新的高缓解率、低毒性的治疗方法, 尤其适用耐受常规化疗后有维持化疗指征的晚期结直肠癌患者。丽水市人民医院肿瘤内科于 2010 年 1 月至 2016 年 12 月对 69 例晚期结直肠癌患者采用卡培他滨节拍化疗, 现分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

入组标准: ①患者均取得病理学诊断依据, 确诊

**通信作者:** 胡佳楠, 主治医师, 学士; 丽水市人民医院肿瘤内科, 浙江省丽水市莲都区大众街 15 号(323000); E-mail: hujianan1228@163.com

收稿日期: 2018-04-15; 修回日期: 2018-07-15

为结直肠癌, 影像学存在可测量病灶; ②PS 评分 0~2 分, 骨髓功能、肝肾功能基本正常, 能耐受化疗并同意接受化疗后维持治疗; ③患者均签署知情同意书, 在知情同意下参与研究并配合随访; ④患者存在远处转移, 并因各种因素导致始终未能应用靶向药物治疗及维持治疗。⑤预计生存期均大于 3 个月。

排除标准: ①患者 PS 评分>2 分; ②心、肺、肝、肾及骨髓等情况难以耐受长期维持化疗者; ③各种因素导致不能按时配合随访的患者; ④无可测量病灶, 难以评价疗效的患者。

2010 年 1 月至 2016 年 12 月收治的结直肠癌晚期患者根据入组标准共入组 69 例患者, 69 例患者均完成标准化疗(包括 XELOX、mFOLFOX6、FOLFIRI 等标准化疗)8~12 个周期, 其中化疗结束时检查评价疗效 CR 0 例, PR 33 例, SD 36 例。其中随机入组节拍化疗组(metronomic chemotherapy group, MCG)32 例, 常规化疗组(conventional chemotherapy group, CCG)37 例, 两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、肿瘤位置、入组时疗效状态等方面差异均无统计学( $P$ 均>0.05)。见 Table 1。

### 1.2 治疗方法

节拍化疗组 32 例予小剂量卡培他滨节拍化疗 500mg, 2 次/d, 持续口服, 28 d 为 1 个周期; 常规化

**Table 1 Comparison of the general date between two groups**

Index	MCG(%)	CCG(%)	$\chi^2$	P
Gender				
Male	18(48.6)	19(51.4)	0.166	0.684
Female	14(43.8)	18(56.2)		
Age(years)				
<60	17(51.5)	16(48.5)	0.672	0.413
$\geq 60$	15(41.7)	21(58.3)		
ECOG score				
0~1 points	14(45.2)	17(54.8)	0.033	0.855
2 points	18(47.4)	20(52.6)		
Tumor location				
Colon cancer	19(55.9)	15(44.1)	2.435	0.119
Rectal caner	13(37.1)	22(62.9)		
Curative effect at the time of entry				
PR	16(48.5)	17(51.5)	0.113	0.737
SD	16(44.4)	20(55.6)		

疗组 37 例每次给予卡培他滨 1250 mg/m<sup>2</sup>、2 次/d,连续 14 d,休 7 d,21d 为 1 个周期。4 个周期后观察毒副反应及近期疗效。每 2 个周期予以评估临床疗效及毒副反应评估,直至肿瘤进展或者病例脱落或者不能耐受化疗为止。

**1.3 评价方法**

近期疗效评价:依据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)<sup>[1]</sup>判断两组患者的近期疗效,分为完全缓解(complete response,CR):病灶全部消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物正常并至少维持 4 周;部分缓解(partial response,PR):病灶各最大径之和减小 $\geq 30\%$ ,持续至少 4 周 疾病稳定(stable disease,SD):病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;疾病进展(progressive disease,PD):病灶最大径之和 $\geq 20\%$ ,或出现新发病灶。CR+PR 累加计算有效率(response rate,RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(disease control rate,DCR)。

远期疗效评价:应用生存曲线及中位无进展生存期(progression-free survival,PFS):从随机化开始到肿瘤发生(任何方面的)进展或(因任何原因)死亡之间的时间,来评价两组患者的远期疗效。生存状态随访以门诊随访及电话随访为主,末次随访时间 2017 年 10 月 1 日。

不良反应评价:化疗后不良反应参照 WHO 标准<sup>[2]</sup>,分为 1~4 级。

**1.4 统计学处理**

采用 SPSS 23.0 统计分析软件分析数据,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 t 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,等级资料应用秩和检验进行分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 近期疗效比较**

两组患者化疗 4 个周期后均行疗效评价,其中节拍化疗组,CR 0 例,PR 5 例,SD 18 例,PD 9 例,RR 率 15.63%,DCR 率 71.88%;常规化疗组 CR 0 例,PR 6 例,SD 20 例,PD 11 例,RR 率 16.22%,DCR 率 70.27%。两组 RR( $\chi^2=0.004,P=0.947$ )及 DCR( $\chi^2=0.021,P=0.884$ )差异均无统计学意义。见 Table 2。

**Table 2 Recent curative effect of the two groups**

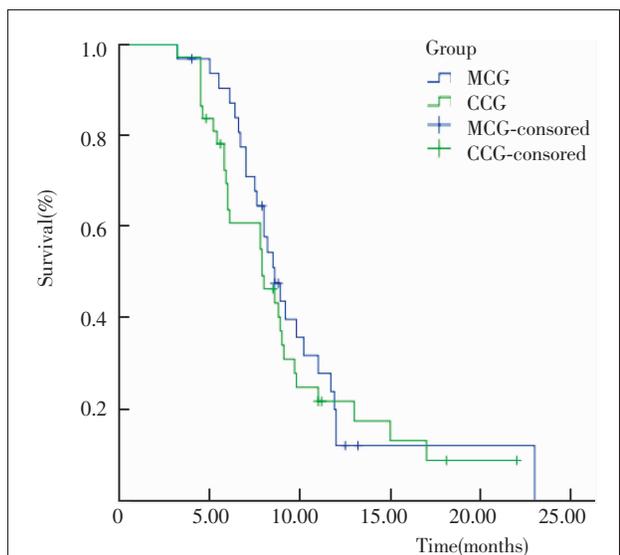
Groups	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
MCG	32	0	5	18	9	5(15.63)	23(71.88)
CCG	37	0	6	20	11	6(16.22)	26(70.27)

**2.2 远期疗效比较**

节拍化疗组中位 PFS 为 8.6 个月(95%CI:7.468~9.732),常规化疗组中位 PFS 为 7.9 个月(95%CI:6.776~9.024),差异无统计学意义( $\chi^2=0.367,P=0.554$ ),生存曲线图见 Figure 1。

**2.3 不良反应**

化疗期间曾出现的不良反应级数的例数见



**Figure 1 The PFS curve of the two groups**

Table 3 The adverse reaction of the two groups

Adverse reaction	MCG				CCG				P(rank sum test)
	1~2 levels	3~4 levels	3~4 levels (%)	Total (%)	1~2 levels	3~4 levels	3~4 levels (%)	Total (%)	
Leukopenia	15	1	3.13	50.00	26	3	8.11	78.38	0.014
Hand-foot syndrome	9	0	0	28.13	16	3	8.11	51.35	0.022
Nausea and vomit	10	0	0	31.25	12	0	0	32.43	0.917
Tiredness	16	0	0	50.00	18	0	0	48.65	0.911
Poor appetite	12	0	0	37.50	16	0	0	43.24	0.631
Mucositis	2	0	0	6.25	6	0	0	16.22	0.201
Diarrhea	1	0	0	3.13	1	0	0	2.70	0.918
Abnormal- liver-function	7	0	0	21.88	11	1	2.70	35.14	0.331

Table 3, 可见节拍化疗组总体不良反应发生率较常规化疗组低, 且节拍化疗组较常规化疗组白细胞减少 ( $Z=-2.450, P=0.014$ )、手足综合征发生率明显较低 ( $Z=-2.299, P=0.022$ )。

### 3 讨论

抑制肿瘤血管的生成由 Folkman<sup>[3]</sup>最早提出, 其认为血管生成在肿瘤的生长和转移过程中起关键作用。节拍化疗概念最先由 Browder 等<sup>[4]</sup>和 Hanahan 等<sup>[5]</sup>在 2000 年提出。节拍化疗的主要作用靶点不是肿瘤细胞本身, 而是作用于与肿瘤细胞生长密切相关的血管内皮细胞、循环内皮祖细胞和肿瘤干细胞 (tumor stem cell, TSC) 的增殖和活性, 并调节免疫功能和诱导肿瘤细胞休眠, 不仅能够发挥抗肿瘤作用, 而且能够避免传统化疗引起的肿瘤细胞耐药<sup>[5]</sup>。节拍化疗可以明显减少抗肿瘤药物引起的各种不良反应, 特别适用于晚期恶性肿瘤或存在转移病灶的肿瘤患者, 可延长生存期, 提高生存质量, 降低住院时间及治疗费用<sup>[6]</sup>。节拍化疗是指低剂量(常规剂量的 1/10~1/3)高频率给化疗药物治疗肿瘤, 作用机制包括: ①血管内皮细胞(CECs)较肿瘤细胞对化疗药物更敏感, 节拍化疗诱导 CECs 凋亡或抑制 CECs 增殖。②抑制血管内皮祖细胞。③上调内源性血管生成抑制因子, 下调 VEGF (血管内皮生长因子)、PDGF (血小板衍生生长因子) 等促肿瘤血管生成因子。④下调调节性 T 淋巴细胞, 发挥免疫增强作用<sup>[7]</sup>。故本研究基于节拍剂量为常规剂量 1/10~1/3 范围, 选择了 500mg, 2 次/d 的节拍剂量, 对比常规剂量, 当然部分其他研究, 如 Loven 等<sup>[8]</sup>应用节拍剂量卡培他滨 [825mg/(m<sup>2</sup>·d), 每周 5d] 联合新辅助放疗, 节拍

化疗作为一种新兴的治疗方法, 目前相关的研究并不多, 数据不全, 如何选择合适的患者进行节拍维持治疗? 节拍化疗即小剂量持续给药, 剂量如何确定? 这些都需要进一步实验研究。因此, 将其作为常规治疗目前为时尚早。节拍化疗在乳腺癌治疗研究中较成熟, 已开展了多项 I、II 期研究, 且多项前瞻性 III 期随机临床试验亦正在开展。但在结直肠癌治疗上研究不多, 目前结直肠癌治疗方面, OPTIMOX2 试验提示维持化疗是晚期结直肠癌患者一、二线治疗获益后的最佳选择, 而李丙军等<sup>[9]</sup>研究显示, 节拍化疗选择卡培他滨用于晚期结直肠癌治疗, 存在临床获益, 且不良反应小, 耐受性高。而本研究中采用的卡培他滨是肿瘤内激活的 5-氟尿嘧啶前体药物, 患者口服后从肠道以完整分子直接吸收, 在体内经过代谢后转化为 5-氟尿嘧啶, 其关键酶为胸苷磷酸化酶, 肿瘤组织中的胸苷磷酸化酶活性高于正常组织 6 倍, 使得肿瘤内的 5-氟尿嘧啶浓度得到提高, 而正常组织中的 5-氟尿嘧啶浓度相对较低, 从而使卡培他滨具有高选择性和低毒性的特点<sup>[10]</sup>, 而杨芳等<sup>[11]</sup>在希罗达对 4T1 乳腺癌小鼠肿瘤血管生成的影响实验中发现, 持续低剂量组和对对照组相比, 其 MVD 和 VEGF 水平下降更为明显。Loven 等<sup>[8]</sup>报道, 口服低剂量卡培他滨联合术前盆腔放疗治疗直肠癌可显著降低患者血清 VEGF 和 PDGF-BB 水平。上述研究均表明卡培他滨除直接抑制肿瘤细胞分裂、增殖外, 还具有抗肿瘤新生血管生成的作用。加上卡培他滨为口服制剂, 服药方便, 可门诊配药, 无需住院, 降低治疗不良反应费用及减少因不良反应引起的住院时间, 提高患者生活质量。所以卡培他滨具有肿瘤内浓度提高, 抑制肿瘤细胞分裂、增殖, 抑制新生血管生成的作用, 口服方便等特点, 是晚期结直肠癌患者节

节拍化疗治疗的首选药物。故本研究选择卡培他滨作为晚期结直肠癌标准化疗后的维持化疗药物。根据本研究可以看出,节拍化疗在 RR、DCR 方面均不劣于常规化疗,且两组 PFS 无统计学差异,但节拍化疗组不良反应发生率低于常规化疗组,尤其是卡培他滨的主要不良反应骨髓抑制及手足综合征发生率节拍化疗组均较常规化疗组明显降低( $P < 0.05$ )。说明卡培他滨节拍化疗维持治疗晚期结直肠癌是一种等效低毒的治疗方式,它可以用较低剂量控制肿瘤,且减少不良反应,使生存期内老年晚期结直肠癌患者拥有更好的生活质量。

综上,卡培他滨节拍化疗治疗晚期结直肠癌(mCRC)可以达到等效低毒,提高结直肠癌晚期患者生活质量,从而为老年、体弱、基础疾病多等化疗耐受性差方案的晚期癌症患者带来希望。本研究例数较少,未能在 PFS 上取得统计学意义,有待大量本研究进一步证实,但仍证实应用小剂量节拍化疗可降低不良反应,且对比常规标准化疗,疗效不劣于常规化疗,且小剂量维持用药符合目前“带瘤生存”的新治疗理念,值得进一步研究与临床推广应用。

## 参考文献:

- [1] Kontani K, Hashimoto S, Murazawa C, et al. Indication of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: Clinical outcomes and responsive subtypes [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(6): 947-953.
- [2] Ding JH, Gong SP. Capecitabine combined with docetaxel tempo chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer [J]. *Anhui Medicine*, 2009, 13 (11): 1393-1395. [丁江华, 龚升平. 卡培他滨联合多西紫杉醇节拍化疗治疗转移性乳腺癌临床研究 [J]. *安徽医药*, 2009, 13(11): 1393-1395.]
- [3] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [4] Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1878-1886.
- [5] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8): 1045-1047.
- [6] Norrby K. Metronomic chemotherapy and anti-angiogenesis: can upgraded pre-clinical assays improve clinical trials aimed at controlling tumor growth [J]. *Apmis*, 2014, 122 (7): 565-566.
- [7] Xiao WH. Rhythm chemotherapy for malignant tumors [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 13(12): 1139-1142. [肖文华. 恶性肿瘤的节拍化疗 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(12): 1139-1142.]
- [8] Loven D, Be'Ery E, Yerushalmi R, et al. Daily low-dose/continuous capecitabine combined with neo-adjuvant irradiation reduces VEGF and PDGF-BB levels in rectal carcinoma patients [J]. *Acta Oncologica*, 2008, 47(1): 104-109.
- [9] Li BJ, Ding JH, Hong JM. Capecitabine rhythm chemotherapy in the treatment of 22 cases of metastatic colorectal cancer [J]. *Southeast Defense Medicine*, 2010, 12(3): 247-248. [李丙军, 丁江华, 洪建明. 卡培他滨节拍化疗治疗转移性结直肠癌 22 例 [J]. *东南国防医学* 2010, 12(3): 247-248.]
- [10] Di DT, Kerbel RS, Bocci G. Metronomic chemotherapy for triple negative breast cancer? [J]. *Aging*, 2016, 8(4): 573-574.
- [11] Yang F, Zhang QY, Kang XM. Xeloda on angiogenesis in 4T1 breast cancer mice [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2007, 7 (9): 1294-1296. [杨芳, 张清媛, 康欣梅. 希罗达对 4T1 乳腺癌小鼠血管生成的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7(9): 1294-1296.]
- [12] Wang Z, Yuan J. Application of medium dose capecitabine in sequential chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Modern Oncology*, 2015, 23 (3): 378-380. [王仲, 袁娟. 中等剂量卡培他滨在老年转移性结直肠癌序贯化疗中的应用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(3): 378-380.]
- [13] Deng LC, Shen WS, Zhang Y, et al. The clinical efficacy of capecitabine combined with celecoxib in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. *Modern Medicine*, 2011, 39 (4): 434-436. [邓立春, 沈伟生, 张瑶, 等. 卡培他滨节拍化疗联合塞来昔布治疗晚期结直肠癌的临床疗效观察 [J]. *现代医学*, 2011, 39(4): 434-436.]
- [14] Chen YM, Fan WC, Tsai CM, et al. A phase II randomized trial of gefitinib alone or with tegafur/uracil treatment in patients with pulmonary adenocarcinoma who had failed previous chemotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(6): 1110-1116.
- [15] Correale P, Remondo C, Carbone SF, et al. Dose/dense metronomic chemotherapy with fractioned cisplatin and oral daily etoposide enhances the anti-angiogenic effects of bevacizumab and has strong antitumor activity in advanced non-small-cell-lung cancer patients [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(9): 685-693.
- [16] Yang S, Li S, Yu H, et al. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer [J]. *Cur Oncol*, 2016, 23(3): e248-e252.
- [17] Pandey A, Desai A, Ostwal V, et al. Outcome of operable oral cavity cancer and impact of maintenance metronomic chemotherapy: A retrospective study from rural India [J]. *South Asian J Cancer*, 2016, 5(2): 52-55.