

塞来昔布联合卡培他滨节拍化疗治疗老年患者晚期结肠癌的疗效观察

李云红

盐城市第二人民医院 肿瘤内科, 江苏 盐城 224000

摘要: **目的** 探讨塞来昔布联合卡培他滨节拍化疗治疗老年患者晚期结肠癌的临床疗效。**方法** 回顾性研究 35 例老年晚期结肠癌病例, 所有患者均给予口服卡培他滨 500 mg, 2 次/d, 塞来昔布 200 mg, 2 次/d, 连续服药直至病情进展, 至少 2 月后评价疗效以及毒副反应。**结果** 治疗总有效率为 37.1%, 疾病控制率为 77.1%, 生活质量总改善率 82.9%, 中位疾病进展时间为 8 个月, 中位生存期为 14 个月。所有患者均以 I、II 级毒副反应为主, 主要为白细胞减少、手足综合征、恶心呕吐、腹泻、食欲减退等。**结论** 塞来昔布联合卡培他滨节拍化疗治疗老年晚期结肠癌具有安全、有效、毒副反应小以及患者依从性好等优点。

关键词: 塞来昔布; 卡培他滨; 节拍化疗; 晚期结肠癌

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)02-0206-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.027

Clinical observation of metronomic chemotherapy with celecoxib and capecitabine in aged patients with advanced colon cancer

LI Yun-hong

Department of Oncology, Yancheng Second People's Hospital, Yancheng 224000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of metronomic chemotherapy with celecoxib and capecitabine in aged patients with advanced colon cancer. **Methods** The aged patients (35 cases) with advanced colon cancer were studied retrospectively. They were *po* received capecitabine (500 mg) and celecoxib (200 mg) twice daily until the disease appeared progressive. The efficacy and toxicity were evaluated at least two months after therapy. **Results** The total effective rate was 37.1%, the disease control rate was 77.1%, the life quality improvement rate was 82.9%, the median time to progression was 8 months, and the median period to survival was 14 months. The patients mainly had I and II side effects, such as leucopenia, hand-food syndrome, nausea, vomiting, diarrhea, and loss of appetite. **Conclusion** Metronomic chemotherapy with celecoxib and capecitabine in aged patients with advanced colon cancer is effective and safe, at the same time the patients could tolerate metronomic chemotherapy well with little side effect.

Key words: celecoxib; capecitabine; metronomic chemotherapy; advanced colon cancer

结肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 其发病率呈逐年上升趋势, 且早期诊断率低, 多数患者在确诊后已属于晚期, 错失根治手术的机会。化疗是晚期结肠癌的主要治疗方法, 而老年晚期结肠癌患者对常规化疗方案的耐受性较差, 常因严重的毒副反应而终止化疗, 因此选择一个高效、低毒的化疗方案对这些老年晚期肿瘤患者尤为重要。近来提出的节拍化疗 (metronomic chemotherapy) 是指采用小剂量、高频率或持续性给予化疗药物, 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, 同时毒副反应较轻微, 为结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的老年晚期结肠癌患者。盐城市第二人民医院肿瘤内科于 2009 年 1 月—2011 年 6 月对 35 例老年晚期结肠癌患者采用塞来昔布联合卡培他滨节拍化疗, 取得了较满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

盐城市第二人民医院肿瘤内科于 2009 年 1 月—2011 年 6 月收治的经病理学及影像学检查证实为转

移或复发的晚期高龄结肠癌患者 35 例，其中年龄 70~82 岁，平均年龄 (75.2±3.6) 岁，男 20 例，女 15 例，病理分型：高分化腺癌 3 例，中分化腺癌 14 例，低分化腺癌 10 例，黏液腺癌 6 例，未分化癌 2 例。其中并发肝转移 15 例，肺转移 10 例，骨转移 8 例，远处淋巴结转移 27 例，18 例为初治患者，17 例为根治术后复发患者。所有病例 KPS 评分 ≥60，预计生存期 >3 月，无化疗禁忌症，复治者末次化疗、放疗结束 4 周以上。

1.2 药品

卡培他滨 (商品名希罗达) 由上海罗氏药业有限公司生产，500 mg/粒，12 粒/盒，批号 SH0254；塞来昔布 (商品名西乐葆) 由辉瑞制药有限公司生产，200 mg/粒，6 粒/盒，批号 1000313。

1.3 治疗方法

患者口服卡培他滨 500 mg，2 次/d，塞来昔布 200 mg，2 次/d，连续服药，直至病情进展。至少 2 月后评价疗效以及毒副反应。

1.4 疗效评价标准

病灶变化按 RECIST 标准^[1]评价近期客观疗效，分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)，计算总有效率 (RR) 和疾病控制率 (DCR)。

生活质量评价以 KPS 评分^[2]为指标，治疗后较治疗前评分增加 10 分以上者为改善，减少 10 分以上者为下降，增加或减少不足 10 分者为稳定。计算疾病进展时间 (time to progression, TTP)：化疗开始到肿瘤出现进展的时间；随访计算中位疾病进展时间 (mTTP)；生存期 (survival time, ST)：从化疗开始至死亡或末次随诊时间；随访计算中位生存期 (MST)。

$$RR=CR+PR$$

$$DCR=CR+PR+SD$$

1.5 毒副反应评价标准

按 WHO 毒副反应评定标准^[3]分为 0、I、II、III、IV 度，主要包括白细胞减少、手足综合征、恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、心脏毒性等。其中手足综合征分级按美国国立癌症研究所 (CTCAE) 分级标准^[4]：1 级为手和/或足的麻木、感觉迟钝、感觉异常、麻刺感、红斑和/或不影响正常活动的不适；2 级为手和/或足的疼痛性红斑和肿胀和/或影响患者日常生活的不适。皮肤改变如前，伴疼痛，轻度影响日常活动，皮肤表面完整；3 级为手和/或足的

湿性脱屑、溃疡、水泡或严重的疼痛和/或使患者不能正常工作或进行日常活动的严重不适。

2 结果

2.1 疗效评价

治疗总有效率为 37.1% (13/35)，疾病控制率为 77.1% (27/35)，治疗疗效评价的结果见表 1。生活质量总改善率 82.9% (29/35)，见表 2。中位疾病进展时间为 8 个月 (疾病进展时间为 2~15 个月)；中位生存期 14 个月 (生存期 5~31 个月)。

表 1 患者疗效评价

Table 1 Evaluation of clinical efficacy in patients

CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
0	13	14	8	37.1	77.1

表 2 患者生活质量评价

Table 2 Evaluation of life quality in patients

改善/例	稳定/例	下降/例	总改善率/%
17	12	6	82.9

2.2 毒副反应

所有患者均以 I、II 级毒副反应为主，主要为白细胞减少、手足综合征、恶心呕吐、腹泻、食欲减退等，无 III、IV 级毒副反应发生，无化疗相关性死亡。见表 3。

表 3 化疗相关的毒副反应

Table 3 Side effect related to chemotherapy

毒副反应	毒性分级/例				发生率 /%
	I	II	III	IV	
白细胞减少	6	2	0	0	22.9
手足综合征	8	3	0	0	31.4
恶心	7	4	0	0	31.4
呕吐	3	1	0	0	11.4
腹泻	3	0	0	0	8.6
食欲减退	4	1	0	0	14.3
心脏毒性	0	0	0	0	0

3 讨论

化疗是治疗晚期结肠癌的主要手段，对于适合接受高强度治疗的晚期患者，FOLFOX 等常规化疗方案仍有较好的疗效^[5]。常规化疗方案一般选用药物的最大耐受剂量以及尽短的给药间歇，以达到尽可能多地杀灭肿瘤细胞的目的，但这种化疗方案常伴有明显的毒副反应。老年患者一般状况差，化疗

耐受能力低, 总体预期生存时间短, 因此选择一个以控制疾病进展、改善生活质量为主要目的的高效、低毒的化疗(维持治疗)方案对这些老年患者尤为重要。

5-氟尿嘧啶单药治疗晚期结肠癌客观有效率可达 15%^[6], 但其最大的缺点是对肿瘤细胞无特异性选择性, 不良反应大, 体内作用时间短。卡培他滨为一种肿瘤内激活的 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(TP), 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^[7]。口服卡培他滨单药治疗晚期结肠癌的疗效可达到 25%^[6]与持续静脉点滴 5-氟尿嘧啶相似, 但较 FOLFOX 等常规化疗方案 50%有效率低^[5], 同时标准剂量的卡培他滨手足综合征发生率达 51.4%^[8], 往往导致化疗剂量减少甚至化疗中断。因此, 有必要继续探寻合理的给药剂量、方式以及联合用药, 以提高疗效、降低毒副反应。

研究表明, 肿瘤的生长、转移和预后与其血管生成有关^[9]。肿瘤内血管生成过程一旦开启, 肿瘤即不再受到抑制而快速生长, 侵袭力及转移能力增强^[10]。这使得抑制肿瘤血管生成成为抗肿瘤治疗新靶点。2000 年 Browder^[11]和 Hanahan^[12]根据动物实验分别提出抗血管生成化疗和小剂量化疗的概念, 即节拍化疗, 采用小剂量化疗药物(通常为常规剂量的 1/10~1/3)、高频率或持续性的给药方式, 主要作用靶点为血管内皮细胞, 抑制肿瘤组织内新生血管内皮细胞的生长增殖, 从而达到抑制肿瘤生长的目的。塞来昔布是选择性环氧酶-2 抑制剂, 同样具有抗肿瘤新生血管生成, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长的作用。联合使用塞来昔布可能加强节拍化疗抗肿瘤的治疗效果。

塞来昔布增强卡培他滨常规化疗效果在 Lin 等^[13]的研究中已得到证实, 疾病控制率由 22.8%提升至 62.5% ($P < 0.001$), 无疾病进展中位时间由 3 个月延长至 6 个月 ($P < 0.002$)。而在本研究中总有效率为 37.1%、疾病控制率为 77.1%均高于李丙军等^[14]应用卡培他滨节拍化疗转移性结直肠癌的结果(总有效率为 18.2%、疾病控制率为 63.6%), 这就说明塞来昔布同样能增强卡培他滨节拍化疗的效

果。同时观察到手足综合征的发生率为 31.4%, 低于徐华等^[8]报道的 51.4%, 并且多数为 I 级不良反应, 经维生素 B6 等治疗后可缓解。在诸多的文献报道中, 同样观察到了塞来昔布缓解化疗毒性的现象, 这可能与塞来昔布抑制环氧酶-2, 减少前列腺素类物质的产生, 达到抗炎、镇痛作用有关^[15]。

节拍化疗是一种新的化疗给药模式, 卡培他滨节拍化疗方案具有持续的高选择性的肿瘤细胞毒性, 同时又具有抗肿瘤血管生成作用, 塞来昔布同样具有抗肿瘤血管生成作用, 两者联合使用具有协同作用, 同时能减少手足综合征的发生。卡培他滨联合塞来昔布节拍化疗治疗老年晚期结肠癌安全、有效, 同时口服给药便捷, 仅需门诊随访。这一节拍化疗方案能提高老年晚期肿瘤患者的生活质量, 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] Therasse P, Arbuuck S G, Eisenhauer E A *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [2] Karnofsky D A, Burchenal J H. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer* [M]. New York: Columbia University Press, 1949: 196.
- [3] 王华庆. 恶性肿瘤化疗方案规范 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 16.
- [4] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.03 (CTCAE) [OL]. [2012-10-08]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [5] Goldberg R M, Sargent D J, Morton R F, *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 23-30.
- [6] 王晓毓, 张鸿彬, 郑玲, 等. 卡培他滨与 5-氟尿嘧啶治疗晚期结肠癌的疗效观察 [J]. *西部医学*, 2008, 20(3): 558-559.
- [7] Diaz-Rubio E, Evans T R, Tabemero J, *et al.* Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: A phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(4): 558-565.

- [8] 徐 华, 殷国建, 哇振宇, 等. 卡培他滨联合甲酰四氢叶酸钙和奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学 2009, 17(4): 704-706.
- [9] Kerbel R S. Tumor angiogenesis: Past, present and the near future [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 505-515.
- [10] Folkman J. Angiogenesis [J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 1-18.
- [11] Browder T, Butterfield C E, Kraling B M, *et al*. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1878-1886.
- [12] 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.
- [13] Lin E, Morris J S, Ayers G D. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity [J]. *Oncology(Williston Park)*, 2002, 16(12 Suppl No 14): 31-37.
- [14] 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.
- [15] Zhang R X, Wu X J, Wan D S, *et al*. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: Result of a single-center, prospective randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1348-1353.