

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.035

卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效及对生活质量的影响

李娟¹ 李玉芝¹ 杜敏² 葛磊¹ 孙祥¹

(1 合肥市第一人民医院肿瘤科 安徽 合肥 230001; 2 合肥市第一人民医院胃肠外科 安徽 合肥 230001)

摘要 目的:探讨卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌患者的临床疗效及对患者生活质量的影响。**方法:**选取我院 2013 年 3 月-2015 年 12 月收治的 40 例晚期结直肠癌患者,按乱数表法分为观察组和对照组各 20 例。对照组给予卡培他滨治疗,观察组给予卡培他滨联合奥沙利铂治疗,两组均治疗 3 周期。对比两组患者治疗后 4 周的客观缓解率和临床受益率,对比两组患者治疗前、治疗后 4 周的功能状态评分(KPS)和体力状况评分(ZPS),对比两组患者 6 个月、1 年生存率以及并发症发生率。**结果:**治疗后 4 周观察组临床受益率和客观缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前相比,治疗后 4 周两组 KPS 评分显著升高,ZPS 评分显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比,治疗后 4 周观察组 KPS 评分显著升高,ZPS 评分显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者在治疗过程中恶心呕吐、口腔黏膜炎、贫血、血小板减少、白细胞减少、腹泻等并发症发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组 1 年生存率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌患者疗效较好,能提高患者的客观缓解率、临床受益率、生活质量和 1 年生存率,较单用卡培他滨治疗优势明显,值得临床推广。

关键词:卡培他滨;奥沙利铂;结直肠癌;临床疗效;生活质量

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3549-04

Curative Effect of Capecitabine Combined with Oxaliplatin in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer and Its Impact on Quality of Life

LI Juan¹, LI Yu-zhi¹, DU Min², GE Lei¹, SUN Xiang¹

(1 Department of Oncology, The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, 230001, China;

2 Department of Gastrointestinal Surgery, The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the curative effect of capecitabine combined with oxaliplatin in the treatment of advanced colorectal cancer and its impact on quality of life. **Methods:** 40 patients with advanced colorectal cancer who were treated in our hospital from March 2013 to December 2015 were selected as research object, they were divided into observation group and control group as each group 20 cases by random number table method. The control group was treated with capecitabine, the observation group was treated with capecitabine combined with oxaliplatin, two groups were treated for 9 weeks. The objective response rate and clinical benefit rate of the two groups were compared after treatment for 4 weeks, the functional status score (KPS) and physical status score (ZPS) of the two groups were compared at before treatment and 4 weeks after treatment, the 6 month, the 1 year survival rate and the complication rate of the patients in the two groups were compared. **Results:** The objective response rate and clinical benefit rate in the observation group were significantly higher than those in the control group at 4 weeks after treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$); Compared with before treatment, the KPS scores of the two groups were significantly increased, and the ZPS score was significantly lower, the differences were statistically significant ($P<0.05$); Compared with the control group, the KPS score of observation group was significantly increased at 4 weeks after treatment, and the ZPS score was significantly lower, the differences were statistically significant ($P<0.05$); The incidence of nausea and vomiting, oral mucosal inflammation, anemia, thrombocytopenia, white blood cell reduction, diarrhea of the two groups were no significant differences ($P>0.05$); The 1 year survival rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Capecitabine with oxaliplatin has a remarkable clinical curative effect treatment of advanced colorectal cancer, can improve the patient's the objective response rate, clinical benefit rate, quality of life and 1 year survival rate, compare with capecitabine alone is obvious advantages, worthy of clinical promotion.

Key words: Capecitabine; Oxaliplatin; Advanced colorectal cancer; Clinical curative effect; Quality of life

Chinese Library Classification(CLC):R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3549-04

前言

结直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,主要包括结肠癌和直肠癌,其发病率仅低于胃癌以及肺癌^[1]。相关研究指出

作者简介:李娟(1983-),女,硕士,主治医师,从事肿瘤方面的研究,E-mail: lijuan2434@sina.com

(收稿日期:2017-02-15 接受日期:2017-03-10)

[2,3],被确诊为结直肠癌的患者病死率超过 50%,对人类的生命健康构成巨大威胁。结直肠癌患者早期症状不明显,主要临床表现为稍感不适、消化不良、大便潜血等,随着病情发展才逐渐出现大便习惯改变、腹痛、便血、腹部包块、肠梗阻等能引起患者重视的症状,但此时病情往往已经较为严重,这也是结直肠癌具有高病死率的主要因素之一[4]。据统计[5],结直肠癌 TNM 分期为 I 期的患者 5 年生存率在 90%以上,而 TNM 分期为 IV 期的患者 5 年生存率只有 10%左右,因此寻找对晚期结直肠癌患者更为有效的治疗方案具有重要的临床意义。目前临床上治疗结直肠癌的主要方式有手术切除和药物治疗,卡培他滨是治疗结直肠癌的常用药物,它能在人体内转变成 5-氟尿嘧啶(5-FU)的抗代谢氟嘧啶脱氧核苷酸甲酯,奥沙利铂是一种铂类抗癌药物,常用于辅助治疗结直肠癌,有研究指出[6]两种药物联合治疗晚期结直肠癌具有较好的疗效。本研究通过对比卡培他滨单药治疗和卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床疗效以及对患者生活质量的影响,以期对临床上治疗晚期结直肠癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月-2015 年 12 月在我院接受治疗的结直肠癌晚期患者 40 例,纳入标准:① 所有患者均符合世界卫生组织(WHO)制定的结直肠癌诊断标准[7],在结直肠部位肿瘤通过黏膜肌层穿透到黏膜下层,临床症状表现为:肛门指检时可触及肿块,排便次数增多,排便带血和黏液分泌物,排便不尽等;经临床病理切片确诊为结直肠癌;② 术后 TNM 分期 IIIB 期以上;③ 经评估生存期大于 3 个月;④ 手术后复发、存在远处转移或不能手术的晚期结肠癌患者;⑤ 所有患者知情同意。排除标准:① 患有其他恶性肿瘤者;② 对研究药物过敏者;③ 凝血功能异常者;④ 意识不清者。按照随机数字表法分为观察组和对照组各 20 例。观察组男 12 例,女 8 例,年龄 40-76 岁,平均年龄(62.7±8.6)岁,TNM 分期:III 期 8 例,IV 期 12 例,癌症类型:结肠癌 11 例,直肠癌 9 例。对照组男 13 例,女 7 例,年龄 42-76 岁,平均年龄(61.9±8.8)岁,TNM 分期:III 期 7 例,IV 期 13 例,癌症类型:结肠癌 12 例,直肠癌 8 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,规格:0.5 g,国药准字 H20073024)1000 mg/m²,2 次/d,连续服用 14 d,后停药 7 d,21 d 为一个疗程,共治疗 3 个疗程。观察组在对照组的基础上将奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:

0.05 g,国药准字 H20000337)130 mg/m² 稀释于 5%葡萄糖注射液,容量为 500 mL,静脉滴注 3 h-4 h,治疗第 1 d 注射一次,后停药 20 d,21 d 为一个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.3 疗效评判标准

参考 WHO 制定的实体瘤疗效评价新标准^[8]RECIST)来评价治疗效果,具体分类如下,完全缓解(CR):靶病灶统统消失,且消失时间≥4 周;部分缓解(PR):与基线水平比较靶病灶最大径之和减少 30%以上,且维持时间≥4 周;稳定(SD):靶病灶最大径之和减小或增大情况不在 PR 和 PD 的范围内;疾病进展(PD):参照选取治疗过程中所有的靶病灶最大径之和的最小值,靶病灶最大径之和与参考值相比增加 20%以上,同时最大径之和的绝对值增加 5 mm 或以上,或出现新的病灶。客观缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总例数*100%,临床受益率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数*100%。

1.4 并发症情况和生活质量评分

在治疗前和治疗后 4 周采用功能状态评分标准^[9](KPS)和体力状况评分标准^[10](ZPS)对所有研究对象的生活质量进行评分。KPS 评分采用百分制,从患者症状、体征、生活自理能力等几个维度进行评判,得分越高代表患者恢复状况越好。ZPS 评分采用 5 分制,从患者症状、体力等几个维度进行评判,得分越低代表体力越好。观察并记录治疗过程中两组患者并发症情况,包括恶心呕吐、口腔黏膜炎、贫血、血小板减少、白细胞减少、腹泻,计算其发生率。

1.5 生存时间

对所有研究对象进行上门走访或电话随访,每个患者均留有本人联系方式和常住地址以及两个患者亲属的联系方式,通过随访了解患者病情状况和生存情况,随访终止时间为 1 年或者患者病逝。

1.6 统计学方法

选用 SPSS19.0 对所有数据进行统计分析,KPS、ZPS 评分等定量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验,客观缓解率、临床受益率等定性资料以率(%)表示,进行检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 治疗后 4 周两组患者客观缓解率和临床受益率对比

观察组临床受益率和客观缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

2.2 两组患者治疗前后生活质量对比

治疗前两组 KPS、ZPS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组治疗后 4 周的 KPS 评分显著升高,

表 1 两组患者治疗后 4 周的客观缓解率和临床受益率对比

Table 1 Comparison of objective remission rate and clinical benefit rate of patients between the two groups at 4 weeks after treatment

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Objective remission rate	Clinical benefit rate
Observation group	20	2(10.00)	9(45.00)	5(25.00)	4(20.00)	11(55.00)	16(80.00)
Control group	20	0(0.00)	6(30.00)	4(20.00)	10(50.00)	6(30.00)	10(50.00)
χ^2	-					2.558	3.956
P	-					0.036	0.000

ZPS 评分显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前 4 周对照组相比,观察组 KPS 评分显著升高,ZPS 评分显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后生活质量对比($\bar{x}\pm s$,分)Table 2 Comparison of quality of life between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	n	Time	KPS score	ZPS score
Observation group	20	Before treatment	70.11 $\pm$ 7.22	1.62 $\pm$ 0.53
		4 weeks after treatment	85.21 $\pm$ 5.66ab	0.97 $\pm$ 0.18ab
Control group	20	Before treatment	69.97 $\pm$ 7.34	1.58 $\pm$ 0.21
		4 weeks after treatment	73.58 $\pm$ 6.35a	1.12 $\pm$ 0.19 ^a

Note: Compared with before treatment, ^a $p<0.05$;Compared with the control group, ^b $p<0.05$.

2.3 两组患者治疗过程中并发症发生率对比

两组患者在治疗过程中恶心呕吐、口腔黏膜炎、贫血、血小

板减少、白细胞减少、腹泻等并发症发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗过程中并发症发生率对比

Table 3 Comparison of complications rate in the treatment of the two groups

Groups	n	Nausea and vomiting	Oral mucosal inflammation	Anemia	Thrombocytopenia	White blood cell reduction	Diarrhea
Observation group	20	7(35.00)	5(25.00)	6(30.00)	7(35.00)	4(20.00)	5(25.00)
Control group	20	9(45.00)	8(40.00)	8(40.00)	6(30.00)	8(40.00)	7(35.00)
χ^2	-	0.417	1.026	0.440	0.114	1.905	0.476
P	-	0.519	0.311	0.507	0.736	0.168	0.490

2.4 两组患者 6 个月生存率和 1 年生存率对比

观察组 1 年生存率显著高于对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$),两组 6 个月生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

表 4 两组患者 6 个月生存率和 1 年生存率对比

Table 4 Comparison of the survival rate of the 1 year and 6 months of the patients in the two groups

Groups	n	Survival rate of 6 months	Survival rate of 1 year
Observation group	20	17(85.00)	15(75.00)
Control group	20	14(70.00)	8(40.00)
χ^2	-	0.573	5.013
P	-	0.449	0.025

3 讨论

结直肠癌又称大肠癌,主要包括结肠癌和直肠癌,据流行病学调查统计^[11],随着我国民众生活习惯和饮食习惯的改变,该病的发病率呈逐年上升的趋势。相关报道指出^[12],其高危影响因素主要有以下几点:饮食失衡、缺乏锻炼、遗传因素、环境和食品不安全因素、结肠直肠肿瘤型息肉、结直肠慢性炎症等。局部病变的患者,可以通过单纯手术成功治疗,然而有 50%以上的结直肠癌患者生存期达不到 5 年,主要原因是该病易向肝、肺等处转移^[13]。对于大部分结直肠癌患者而言手术切除是最好的治疗方式,但直肠及直肠附近的其他盆腔器官无腹膜覆盖,使得直肠肿瘤容易出现局部浸润,且现在的医疗技术要完全切除位置在骨盆的直肠肿瘤还具有较大的风险和困难,所以直肠癌一直保持较高的局部复发率。在过去十几年中,5-FU 临床上常用于辅助治疗结直肠癌,但持续输注 5-FU 较多不便,且

对肿瘤细胞缺乏靶向性,对人体其他组织器官造成干扰,引发多种并发症^[14]。卡培他滨可通过胸苷磷酸化酶转化为 5-FU,且对肿瘤细胞具有靶向性,常用于治疗结直肠癌、乳腺癌、胃癌^[15]。奥沙利铂对肿瘤细胞的活性有抑制作用,主要是通过产生水化衍生物干扰 DNA 合成,影响细胞分裂^[16]。

在本次研究中,治疗后 4 周观察组临床受益率、客观缓解率和 1 年生存率均显著高于对照组($P<0.05$)。说明使用卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌疗效较好,和相关研究结果一致^[17]。究其原因,患者口服卡培他滨后,通过胸苷磷酸化酶转化为 5-FU,因胸苷磷酸化酶在肿瘤组织中高表达,从而导致 5-FU 在肿瘤组织中的含量高于正常组织,进而形成靶向治疗。5-FU 能在人体内转变为 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,从而抑制脱氧胸苷酸合成酶,引起 DNA 复制障碍,同时 5-FU 也可代谢为 5-氟尿嘧啶核苷,以伪代谢产物的形态混入 RNA 中,对蛋白质的合成形成干扰,从而抑制肿瘤细胞的分裂^[18]。奥沙利铂能对

DNA 合成产生干扰作用,主要通过生成链内复合体干扰 DNA 进行正常的复制和转录,同时和共价键结合,产生链内链间交联,进而进一步抑制 DNA 的复制功能,此外奥沙利铂还能产生细胞毒性,诱导肿瘤细胞死亡^[9],因此两者联用治疗晚期结直肠癌疗效优于卡培他滨单用。与治疗组 4 周对照组相比,观察组 KPS 评分显著升高,ZPS 评分显著降低($P<0.05$),说明观察组患者生活质量优于对照组,分析原因为使用卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌疗效更为显著,更好的控制患者的病情和有助于患者病情的恢复,从而提升患者的生活质量。值得注意的是,本研究中两组治疗过程中的并发症发生率对比均无统计学意义,和相关研究^[20]存在差异性,可能原因是本研究选取的病例数较少,并且患者经过化疗后对身体各方面机能影响较大,可能对结果造成一定的影响。

综上所述,卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌能有效提高患者的客观缓解率和临床受益率,并提升其生活质量,值得临床推广。

参考文献(References)

- [1] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Lancet*, 2015, 385(9980): 1843-1852
- [2] Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 111-120
- [3] 李道娟,李倩,贺宇彤,等.结直肠癌流行病学趋势[J].*肿瘤防治研究*, 2015, 42(3): 305-310
Li Dao-juan, Li Qian, He Yu-tong, et al. Epidemiological Trends of Colorectal Cancer[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2015, 42(3): 305-310
- [4] Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, et al. A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1800
- [5] Herbertson RA, Tebbutt NC, Lee FT, et al. Targeted chemoradiation in metastatic colorectal cancer: a phase I trial of 131I-huA33 with concurrent capecitabine[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 534-539
- [6] Choi DR, Yoon SN, Kim HS, et al. A phase II study of capecitabine and oral leucovorin as a third-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(3): 639-643
- [7] 李彬,刘霞.WHO 结直肠癌诊断标准在术前活组织检查病理诊断中的应用[J].*临床医药实践*, 2013, 22(11): 810-813
Li Bin, Liu Xia. The application of diagnostic criteria of WHO for colorectal carcinoma in pathological diagnosis by preoperative biopsy [J]. *Proceeding of Clinical Medicine*, 2013, 22(11): 810-813
- [8] Inanc M, Duran AO, Karaca H, et al. Haematologic parameters in metastatic colorectal cancer patients treated with capecitabine combination therapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(1): 253-256
- [9] Wang F, Wang FH, Bai L, et al. Role of capecitabine in treating metastatic colorectal cancer in Chinese patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2014: 501-511
- [10] Figueiredo Junior AG, Forones NM. Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer[J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51(3): 186-191
- [11] Cho H, Kim JE, Kim KP, et al. Phase II Study of Preoperative Capecitabine and Oxaliplatin-based Intensified Chemoradiotherapy With or Without Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer and Synchronous Liver-limited Resectable Metastases[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(6): 623-629
- [12] 茅慧,千年松,周艳华,等.白介素 17 与结直肠癌[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(19): 3776-3778
Mao Hui, Qian Nian-song, Zhou Yan-hua, et al. Interleukin-17 and Colorectal Cancer[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(19): 3776-3778
- [13] 毛跃伟,杨松鹏,高磊,等.奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期结肠癌的临床研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2016, 32(14): 1286-1288, 1292
Mao Yue-wei, Yang Song-peng, Gao Lei, et al. Clinical trial of oxaliplatin combined with capecitabine in the treatment of advanced colon cancer[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 32(14): 1286-1288, 1292
- [14] Chen J, Luo X, Xie G, et al. Functional Analysis of SNPs in the ERCC5 Promoter in Advanced Colorectal Cancer Patients Treated With Oxaliplatin-Based Chemotherapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3652
- [15] Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(8): 763-772
- [16] Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(11): 1543-1557
- [17] Flatmark K, Saelen MG, Hole KH, et al. Individual tumor volume responses to short-course oxaliplatin-containing induction chemotherapy in locally advanced rectal cancer - Targeting the tumor for radiation sensitivity?[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119(3): 505-511
- [18] 曹玉娟,王德林,刘永伟,等.伊立替康或奥沙利铂联合卡培他滨治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(9): 593-596
Cao Yu-juan, Wang De-lin, Liu Cheng-wei, et al. Clinical research on oxaliplatin or irinotecan plus capecitabine for colorectal liver metastasis treatment [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(9): 593-596
- [19] Spindler KL, Pallisgaard N, Andersen RF, et al. Gemcitabine and capecitabine for heavily pre-treated metastatic colorectal cancer patients--a phase II and translational research study [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(2): 845-850
- [20] 林丹丹,张一桥,陈能,等.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 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(11): 927-932
Lin Dan-dan, Zhang Yi-qiao, Chen Neng, et al. Efficacy and Safety of Capecitabine/Oxaliplatin versus Fluorouracil/Oxaliplatin in Treatment of Colorectal Cancer: a Meta-analysis [J]. *China Cancer*, 2016, 25(11): 927-932