

· 临床研究 ·

卡培他滨单药治疗老年晚期结直肠癌的临床观察

刘宁红

(北京老年医院肿瘤科, 北京 100095)

【摘要】目的 观察卡培他滨单药治疗老年晚期结直肠癌的近期疗效、毒副反应及对生存质量的影响。**方法** 入选2009年10月至2014年2月在北京老年医院肿瘤科治疗的39例具有可测量指标的老年晚期结直肠癌患者, 其中男26例, 女13例, 年龄69~82(73.2±2.5)岁, 采用单药卡培他滨化疗, 所有患者均给予卡培他滨, 连服14d, 休息7d(1个周期)每2个周期判定疗效及毒副反应; 化疗前及化疗结束后6周采用欧洲癌症研究组织(EORTC)开发的生存质量测定量表(QLQ-C30)测评生存质量。**结果** 39例患者中完全缓解1例、部分缓解11例、稳定18例、进展9例, 有效率30.76%, 疾病控制率为76.92%; 毒副反应为手足综合征(61.54%)、骨髓抑制(66.67%)、皮肤色素沉着(64.10%)等, 程度轻; 患者的躯体功能、角色功能、社会功能及总体健康得分较化疗前提高($P < 0.05$)。**结论** 卡培他滨单药治疗老年晚期结直肠癌近期疗效较好, 毒副反应轻, 可改善患者生存质量。

【关键词】 老年人; 晚期; 结直肠肿瘤; 治疗结果; 药物和物质代谢副作用; 生存质量; 抗肿瘤药

【中图分类号】 R592; R735

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.139

Clinical efficiency of capecitabine alone on advanced colorectal cancer in the elderly

LIU Ning-Hong

(Department of Oncology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 Objective To observe the short-term efficacy, side effects, impact on quality of life (QOL) of capecitabine alone in treating elderly patients with advanced colorectal cancer. **Methods** Thirty-nine elderly patients [aged (73.2±2.5) years, ranging from 69 to 82 years] with pathological identified advanced colorectal cancer admitted in our hospital from October 2009 to February 2014 were enrolled in this study, and they all were treated with 2500mg/(m²·d) capecitabine for 14 consecutive days and an interval of 7d (a cycle). The effectiveness and side effects were evaluated for every 2 cycles. Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), designed by European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), was conducted on the patients before and in 6 weeks after the therapy. **Results** Among the 39 patients, there were 1 case of complete remission, 11 cases of partial remission, 18 cases of stable disease, and 9 cases of progressive disease. The efficient rate was 30.76%, and tumor control rate was as high as 76.92%. The main side effects were hand-foot syndrome (61.54%), bone marrow depression (66.67%), and skin pigmentation (64.10%), and all these symptoms were mild. Their physical function, role function, social function and overall health score were increased significantly when compared with the conditions before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Capecitabine therapy alone is effective and only causes mild side effects for the elderly patients with advanced colorectal cancer, and it also improves their QOL.

【Key words】 aged; advanced; colorectal neoplasms; treatment outcome; metabolic side effects of drugs and substances; quality of life; antineoplastic agents

Corresponding author: LIU Ning-Hong, E-mail: 326433707@qq.com

老年患者发现结直肠癌时,有40%~50%已属晚期,无手术治愈机会^[1],化疗是老年晚期结直肠癌的主要治疗手段。氟尿嘧啶(fluorouracil)是结直肠癌的基本化疗用药,但持续静脉滴注的不方便及神经毒性等毒副反应使很多老年患者难以接受。卡

培他滨(希罗达,capecitabine,xeloda)是一种新型口服型氟嘧啶氨基甲酸酯盐,单药化疗时它比氟尿嘧啶静脉给药更为有效^[2],毒副反应轻,口服方便。北京老年医院肿瘤科采用单药卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌患者39例,我们分析了近期疗效、

毒副反应及化疗前后患者生存质量的改变, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年10月至2014年2月在北京老年医院肿瘤科经病理确诊为结直肠癌、临床分期为IV期、卡氏(Karnofsky, KPS)评分 ≥ 60 分、预计生存期 ≥ 3 个月、无化疗禁忌的患者共39例, 其中男26例, 女13例, 年龄69~82(73.2 ± 2.5)岁。手术患者3例, 未手术患者36例; 结肠癌27例, 乙状结肠癌及直肠癌各6例; 高分化腺癌23例, 中低分化腺癌11例, 黏液腺癌3例, 印戒细胞癌2例; 肝脏转移4例, 腹腔淋巴结转移19例, 腹膜转移5例, 脑转移2例, 腹腔积液6例。所有患者均为初治; 治疗前检查血常规, 肝肾功能均符合化疗要求; 化疗前均有腹盆腔电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)及相应转移部位的CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果, 有可测量的病灶; 均知情同意并签署化疗同意书。生存质量测定在初次化疗前1天及化疗结束后6周各评定1次。

1.2 治疗方法

卡培他滨(上海罗氏公司生产, 500mg \times 12片/盒)2500mg/($m^2 \cdot d$), 分两次口服, 同步服用盐酸昂丹司琼(ondansetron hydrochloride)片8mg, 连服14d, 休息7d, 以21d为1个周期, 每两个周期结束后全面复查评效。化疗后每3d化验血常规, 每周化验肝肾功能, 每日观察记录胃肠道反应及皮肤色素沉着及手足皮肤改变等不良反应。

1.3 近期疗效及不良反应评价

疗效评价按世界卫生组织(World Health Organization, WHO)规定的统一标准划分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病变稳定(stable disease, SD)及病变进展(progressive disease, PD); 有效率(response rate, RR) = (CR + PR)/总例数, 疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数。不良反应按WHO规定的统一标准分I~IV度。

1.4 生存质量测定

采用欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)生存质量评分(Quality of Life Questionnaire, QLQ-C30)测评患者的生存质量。

QLQ-C30量表包括躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能和社会功能5个方面15个项目评分, 项目分4个等级, 评1~4分。将各项目所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数, 得出该项目的初始分(raw score, RS)。为使各项目得分能相互比较, 采用线性变换方法将RS转化为0~100取值的标准分(standard score, SS)。变换公式: 功能子量表SS = $[1 - (RS - 1) / R] \times 100$ (R为各领域或条目的得分全距), 得分越高说明生存质量越好, 症状领域与单一项目得分越高说明生存质量越差^[3]。

1.5 统计学处理

将所有数据输入SPSS13.0统计软件, 计量资料比较采用自身前后对照配对t检验方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

39例患者中, 10例完成4个周期, 13例完成5个周期, 16例完成6个周期, 共完成201个周期的治疗, 平均5.15个周期。其中CR 1例(2.56%), PR 11例(28.21%), SD 18例(46.15%), PD 9例(23.08%), 总近期RR 30.76%, DCR 6.92%。

2.2 毒副反应

最多见的毒副反应为手足综合征, 经口服维生素B₆好转, 1例因足部皮肤干裂出血化疗4个周期后停药; 其次为骨髓抑制, 主要为白细胞减少及血小板减少; 皮肤色素沉着发生率也较高, 但不影响治疗; 详见表1。

2.3 卡培他滨化疗前后患者QLQ-C30情况

功能领域: 化疗前后患者在躯体功能、角色功能、社会功能等子项得分及总体健康得分较化疗前提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。症状领域: 恶心呕吐及疼痛, 化疗后较化疗前得分低, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 说明化疗后症状缓解。单一项目: 食欲减退、便秘、腹泻及失眠化疗后较化疗前得分低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明化疗可改善相应项目(表2)。

3 讨论

结直肠癌发病率及病死率较高, 发病对象多为老年人。有调查显示, 结直肠癌的发病人群中, > 65 岁的老年人 $> 70\%$, 因该病致死的患者中, $>$

表1 单药卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌患者的毒副反应

Table 1 Side effects of capecitabine alone for the elderly patients with advanced colon-rectal cancer (n = 39)

| Side effect | Grade I | Grade II | Grade III | Grade IV | Total [n/(%)] |
|------------------------|---------|----------|-----------|----------|---------------|
| Hand-foot syndrome | 17 | 5 | 1 | 1 | 24 (61.54) |
| Bone marrow depression | 18 | 6 | 2 | 0 | 26 (66.67) |
| Thrombocytopenia | 6 | 2 | 1 | 0 | 9 (23.08) |
| Skin pigmentation | 13 | 8 | 3 | 1 | 25 (64.10) |
| Nausea, vomiting | 5 | 3 | 0 | 0 | 8 (20.51) |
| Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.56) |

表2 卡培他滨化疗前后患者生存质量评分变化

Table 2 Quality of life score changes before and after chemotherapy with capecitabine alone ($\bar{x} \pm s$)

| Item | The day before the initial chemotherapy | Six weeks after the end of chemotherapy | t value | P value |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------|---------|
| Physical function | 60.28 ± 10.56 | 68.05 ± 11.05 | -3.64 | < 0.001 |
| Role function | 48.89 ± 12.13 | 51.23 ± 11.72 | -4.25 | < 0.001 |
| Emotional function | 62.63 ± 13.75 | 61.47 ± 13.27 | 2.58 | < 0.05 |
| Cognitive function | 65.45 ± 20.12 | 65.08 ± 18.46 | 1.68 | > 0.05 |
| Social function | 49.58 ± 18.50 | 54.48 ± 22.13 | -4.61 | < 0.001 |
| Overall health | 42.78 ± 19.72 | 47.60 ± 24.25 | -2.13 | < 0.05 |
| Weary | 58.45 ± 20.38 | 57.23 ± 22.78 | 0.87 | > 0.05 |
| Nausea and vomiting | 22.84 ± 22.16 | 18.48 ± 15.60 | 2.85 | < 0.01 |
| Pain | 37.78 ± 18.82 | 34.90 ± 22.53 | 3.89 | < 0.001 |
| Difficulty in breathing | 20.64 ± 18.82 | 20.98 ± 27.78 | 1.32 | > 0.05 |
| Insomnia | 40.58 ± 18.52 | 35.35 ± 26.61 | 2.55 | < 0.01 |
| Loss of appetite | 45.59 ± 23.66 | 32.68 ± 13.78 | 2.33 | < 0.05 |
| Constipation | 26.18 ± 21.11 | 13.91 ± 23.80 | 1.25 | < 0.05 |
| Diarrhea | 15.60 ± 20.48 | 9.52 ± 15.87 | 1.75 | < 0.05 |
| Economic difficulties | 68.06 ± 22.86 | 69.97 ± 27.81 | -1.63 | > 0.05 |

65岁的患者占75%，因此老年结直肠癌患者的治疗应引起社会的广泛重视^[4]。结直肠癌早期症状非特异，结肠镜检查前肠道准备繁琐，老年人多合并高血压或心脑血管疾病等慢性病，医患双方诊治顾虑多，均导致老年结直肠癌早诊率及手术率低。结直肠癌术后约50%将会因复发或转移，进展为晚期，因此化疗是老年中晚期结直肠癌的主要手段。老年患者各脏器功能衰退，标准的多种细胞毒性药物联合化疗不能耐受。

氟尿嘧啶是结直肠癌最基本的化疗药物之一，但老年人对氟尿嘧啶的耐受性低。卡培他滨是新型氟尿嘧啶类药物，由于肿瘤组织胸苷磷酸化酶浓度远高于正常组织，因此在肿瘤组织内氟尿嘧啶浓度明显高于正常组织，故卡培他滨对结直肠癌细胞具有高度的靶向性，提高了疗效，又最大程度降低对正常人体细胞的损害，治疗晚期结直肠癌单药有效率为24%^[5]。本研究单药卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌RR达30.76%，DCR达76.92%，与文献^[6,7]报道基本一致。卡培他滨的优点主要表现为高效、低毒及应用方便等方面，在转移性结直肠癌的维持治疗中已占据了一席之地^[8]。

手足综合征是卡培他滨的特殊副反应，单用标

准剂量时发生率约46.15%^[9]。本研究中手足综合征的发生率高达61.54%，明显高于王曙光等^[7]所报道的16%，但多为I~II度，经加强皮肤保湿、口服维生素B₆后可缓解，仅1例因双侧足底干裂出血，不能下地行走停药。文献报道比较多的是骨髓抑制^[6]，本组研究中发生率为66.67%，但抑制程度多为I~II度，主要为白细胞减少，血小板减少仅占23.08%。皮肤色素沉着发生率也较高，主要发生在四肢肢端，化疗结束后可逐渐恢复正常或减轻。本组中恶心、呕吐及腹泻等胃肠道反应明显低于文献^[6]报道，可能与同步服用盐酸昂丹司琼相关，后者为高选择性5-羟色胺受体拮抗剂，能很好地控制化疗相关恶心、呕吐，同时有致便秘的副作用，故腹泻发生率低于其他报道。

能否提高癌症患者的生存质量，关系到患者的治疗效果和生存期^[10]。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已明确规定将生存质量作为抗癌新药评价的必须项目之一^[11]。本研究发现，化疗后患者在躯体功能、角色功能、社会功能及总体健康等得分较化疗前明显提高，与文献^[12]报道不一致，可能是单药化疗副作用轻于联合化疗的缘故；恶心、呕吐、腹泻、便秘、疼痛及食欲丧

失等症状化疗后较化疗前明显改善,考虑与化疗有效、肿瘤负荷降低有关;而疲倦在化疗前后无明显改善,与化疗后骨髓抑制、白细胞减少有关;因化疗住院而增加了经济困难。

有报道^[13]以国产替加氟(替吉奥, tegafur, Tigio)单药与卡培他滨单药对比治疗老年晚期结直肠癌,有效率分别为37.5%和33.3%,差异无统计学意义;替加氟组手足综合征发生率明显低于卡培他滨组,其他不良反应两组间差异无统计学意义。研究表明^[14],卡培他滨单药治疗老年结直肠癌的近期疗效优于埃克替尼(icotinib),但埃克替尼组的患者生存质量较卡培他滨单药改善明显,老年结直肠癌的治疗应根据患者的病情选择具体用药。中等剂量卡培他滨可作为老年转移性结直肠癌序贯化疗的首选药物^[15]。

综上所述,单药卡培他滨治疗老年晚期结肠癌使用方便,疗效确切,可随时调整剂量或停药,特别适宜于老年患者。患者可不住院完成化疗,既提高了生活质量,又降低了医疗费用,可成为老年晚期结直肠癌患者的理想用药。

【参考文献】

- [1] Zhou JC. Practice of Medical Oncology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Health Press, 2005: 28. [周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 28.]
- [2] Sun Y, Shi YK. Clinical Oncology Manual[M]. 5th ed. Beijing: People's Health Press, 2007: 836-837. [孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 836-837.]
- [3] Wan CH, Chen MQ, Zhang CZ, et al. The Chinese version of EORTC QLQ-C3 form in evaluation of quality of life for patients with cancer[J]. J Pract Oncol, 2005, 20(4): 353-355. [万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4): 353-355.]
- [4] Feng NX, Yuan CJ, Yu XX. Survival analysis of capecitabine maintenance therapy in elderly patients with advanced metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Res Prev Treat, 2014, 41(1): 65-68. [冯娜欣, 袁彩君, 于兴旭. 卡培他滨维持治疗老年晚期转移性结直肠癌的生存分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(1): 65-68.]
- [5] Jiang B, Chen SC. Antineoplastic Clinical Application Guide[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2005: 131-133. [江滨, 陈书长. 抗肿瘤药物临床应用指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 131-133.]
- [6] Sun YY, Chen XY, Wang KS. Clinical observation of first-line treatment by capecitabine for elderly colorectal cancer patients[J]. Hebei Med J, 2012, 34(18): 2792-2793. [孙媛媛, 陈小燕, 王克松. 卡培他滨一线方案治疗高龄大肠癌的临床观察[J]. 河北医药, 2012, 34(18): 2792-2793.]
- [7] Wang SG, Zhang DW. Clinical observation on capecitabine monotherapy for elderly patients with advanced colon cancer[J]. Anhui Med J, 2009, 30(10): 1166-1167. [王曙光, 张东伟. 卡培他滨单药治疗老年晚期结肠癌临床观察[J]. 安徽医学, 2009, 30(10): 1166-1167.]
- [8] 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): 503-510.
- [9] Zuo XH, Ding JH, Zou GH. The Capox regimen combined with low-dose aspirin in elderly patients with metastatic colon cancer[J]. Chin J Clin(Ed), 2013, 7(6): 2397-2400. [左新年, 丁江华, 邹国辉. Capox方案联合阿司匹林治疗老年转移性结肠癌的临床观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(6): 2397-2400.]
- [10] Lyu XH. Present study of the quality of life in patients with cancer[J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(42): 121-123. [吕小红. 癌症患者生活质量的研究现状[J]. 中国临床康复, 2005, 9(42): 121-123.]
- [11] Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs[J]. Cancer Treat Rep, 1985, 69(10): 1155-1157.
- [12] Chen XM, Zheng LX. Effect of chemotherapy on quality of life of gastrointestinal cancer patients[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2010, 4(14): 242-243. [陈秀敏, 郑连雪. 化疗对晚期胃肠道癌症患者生活质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(14): 242-243.]
- [13] Fu HZ, Shi B. Clinical observation of domestic tegafur (Tigio) capsules monotherapy on advanced colorectal cancer in the elderly[J]. J Clin Med Pract, 2011, 15(21): 113-114. [傅红专, 施兵. 国产替吉奥胶囊单药治疗老年晚期结直肠癌临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(21): 113-114.]
- [14] Chen H, Ren SH, Pang HM, et al. Clinical research on icotinib and capecitabine in the treatment of senile advanced colorectal cancer[J]. Chin Gen Pract, 2013, 16(11): 3960-3962. [陈红, 任淑华, 庞红梅, 等. 埃克替尼与卡培他滨治疗老年结直肠癌疗效比较[J]. 中国全科医生, 2013, 16(11): 3960-3962.]
- [15] Wang Z, Yuan J. Application of moderate dose capecitabine as sequential chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. Mod Oncol, 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.]

(编辑: 李菁竹)