

卡培他滨维持化疗在转移性直肠癌一线化疗后应用的控制效果及预后

焦移乐¹, 邵志勇¹, 马骏²

1. 陕西中医药大学第二附属医院普外科, 陕西 咸阳 712000;

2. 西安高新医院肛肠科, 陕西 西安 710077

【摘要】 目的 探讨卡培他滨维持化疗在转移性直肠癌一线化疗后应用的控制效果及其对患者预后的影响, 为临床治疗提供指导。方法 选择陕西中医药大学第二附属医院 2017 年 1 月至 2018 年 5 月接诊的 60 例转移性直肠癌并接受一线化疗的患者作为研究对象, 根据简单随机分组法将患者均分为对照组和观察组各 30 例。对照组一线化疗后进行随访观察, 观察组一线化疗后使用卡培他滨维持化疗, 化疗 3 周后, 比较两组患者的中位无进展生存期(PFS)、控制效果和一线化疗时不良反应情况, 同时比较观察组患者在维持治疗时与一线化疗时的不良反应情况。结果 观察组患者的 PFS 为(12.04±2.77) 个月, 明显长于对照组的(8.11±1.45) 个月, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的控制率为 66.67%, 明显高于对照组的 36.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者一线化疗时的各种不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组患者维持化疗时的恶心、呕吐、腹泻的发生率分别为 16.67%、16.67%、6.67%, 明显低于一线化疗时的 50.00%、46.67%、43.33%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 转移性直肠癌一线化疗后给予卡培他滨维持化疗, 可以延长患者的中位无进展生存期, 提高生存率, 明显改善预后, 值得临床推广。

【关键词】 移性; 直肠癌; 一线化疗; 卡培他滨; 效果; 预后

【中图分类号】 R735.3⁷ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)04-0418-04

Control effect and prognosis of capecitabine maintenance chemotherapy after first-line chemotherapy for metastatic rectal cancer. JIAO Yi-le¹, SHAO Zhi-yong¹, MA Jun². 1. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Anorectal Surgery, the High-tech Hospital of Xi'an, Xi'an 710077, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the control effect of capecitabine maintenance chemotherapy after first-line chemotherapy for metastatic rectal cancer and its effect on prognosis of patients, so as to provide guidance for clinical treatment. **Methods** A total of 60 patients with metastatic rectal cancer, who received first-line chemotherapy from January 2017 to May 2018 in the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, were selected as the study subjects. According to random number table method, the patients were divided into the control group and observation group, with 30 patients in each group. The patients of the control group were followed up after first-line chemotherapy, and the patients of the observation group was performed with capecitabine maintenance chemotherapy after first-line chemotherapy. After 3 weeks of chemotherapy, the median progression free survival (PFS), control effect, and adverse reactions during the first-line chemotherapy were compared between the two groups, and the adverse reactions during the maintenance treatment and the first-line chemotherapy in the observation group were compared. **Results** The PFS of the observation group was (12.04±2.77) months, which was significantly longer than (8.11±1.45) months of the control group ($P < 0.05$); the control rate of the observation group was 66.67%, which was significantly higher than 36.67% of the control group ($P < 0.05$); the adverse reactions of the first-line chemotherapy of the two groups were compared, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the incidence of nausea, vomiting and diarrhea in the observation group was 16.67%, 16.67%, 6.67%, respectively, which were significantly lower than corresponding 50.00%, 46.67% and 43.33% in the first-line chemotherapy (all $P < 0.05$). **Conclusion** After first-line chemotherapy for metastatic rectal cancer, capecitabine maintenance chemotherapy can prolong median progression-free survival, improve survival rate and significantly improve prognosis, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Metastasis; Rectal cancer; First-line chemotherapy; Capecitabine; Effect; Prognosis

近年来,随着人们的生活水平不断提高,消化道肿瘤发生率也随之上升,其中,直肠癌的发病概率以及病死率紧随肺癌、肝癌、胃癌、食管癌之后,且大多数患者被发现时已处于中晚期^[1]。就诊时,处于晚期

通讯作者:马骏, E-mail: 376342025@qq.com

的转移性直肠癌患者错过了治疗的最佳时机,临床上多对转移性直肠癌患者采取一线化疗,治疗的效果不理想,预后差,威胁其生命健康^[2]。转移性直肠癌经一线化疗后,是观察等待,还是持续化疗,一直有较大的争议。近些年来,“维持治疗”被相关学者提出,是指在一线化疗后,对患者予以有效和低毒的药物进行巩固,减少药物累积毒性,延长患者生存时间,改善其生活质量^[3]。目前,临床上已将卡培他滨维持化疗用于一线化疗获益控制后的肺癌、乳腺癌,患者生存率得到显著延长^[4]。由此启发,本研究对我院接诊的转移性直肠癌患者采取卡培他滨维持化疗,观察控制效果。现将结果报道如下:

表1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	转移部位[例(%)]				
				肝转移	肺转移	骨转移	腹腔种植	多处转移
观察组	30	17/13	56.34±3.52	11 (36.67)	9 (30.00)	4 (13.33)	4 (13.33)	2 (6.67)
对照组	30	16/14	54.61±4.13	10 (33.33)	10 (33.33)	3 (10.00)	4 (13.33)	3 (10.00)
χ^2/t 值		0.160	1.746	0.174	0.183	0.385	0.000	0.519
P 值		0.689	0.086	0.676	0.668	0.535	1.000	0.471

1.2 方法 两组患者均接受一线化疗,具体为:第1天,静脉滴注130 mg/m²奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字H20051985,规格:50 mg) 3 h,第1~14天,口服1 000 mg/m²卡培他滨(齐鲁制药有限公司,国药准字H20133361,规格:0.5 g),2次/d,均饭前服用,服药2周后,休息1周即1个化疗周期。患者病情得到控制,靶病灶最大程度缩小后,对照组停药,随访观察。观察组继续口服卡培他滨维持化疗至病情进展或不能耐受,服用方法同上,持续化疗3个周期。

1.3 观察指标 患者化疗前,均需进行相关检查,包括电解质、血常规、肝肾功能、心电图以及心肌酶谱等,记录其不良反应,每3个周期后CT检查1次胸腹部。①中位无进展生存期(median progression-free survival, PFS):比较两组患者第1天治疗到发现病情进展的时间。②控制效果评价标准^[6]:病情进展:靶病灶的半径增加>20%;病情稳定:靶病灶半径在病情进展部分缓解之中;部分缓解:靶病灶半径减少>30%;完全缓解:靶病灶消失,患者转移性病灶的直径<10 mm。疾病控制率=(部分缓解+完全缓解)/总例数×100%。③比较两组一线化疗时不良反应情况,以及观察组分别在维持治疗时与一线化疗时的不良反应情况,包括腹泻、贫血、白细胞和血小板减少、恶心、色素沉着、呕吐、肝功能异常等。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据统计分析,采用Kaplan-Meier法对生存期曲线(PFS)进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,表示为[例(%)] ,计量资料采取 t 检验,表示为均数±标准差($\bar{x}\pm s$),

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择陕西中医药大学第二附属医院2017年1月至2018年5月接诊的60例转移性直肠癌并接受一线化疗的患者作为研究对象。纳入标准:①经肠镜取活检及影像学确诊为转移性直肠癌^[5];②患者一线化疗后,病情明显被控制;③心、肝及肾功能正常。排除标准:①颅内转移者;②内科疾病者;③肠梗阻者;④不能耐受化疗的毒性反应;⑤孕妇、哺乳期者。根据随机数表法将患者均分为对照组和观察组各30例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情且签署同意书。

以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的PFS比较 Kaplan-Meier曲线分析得出,观察组患者的PFS为(12.04±2.77)个月,明显长于对照组的(8.11±1.45)个月,差异有统计学意义($t=6.884, P<0.05$),见图1。

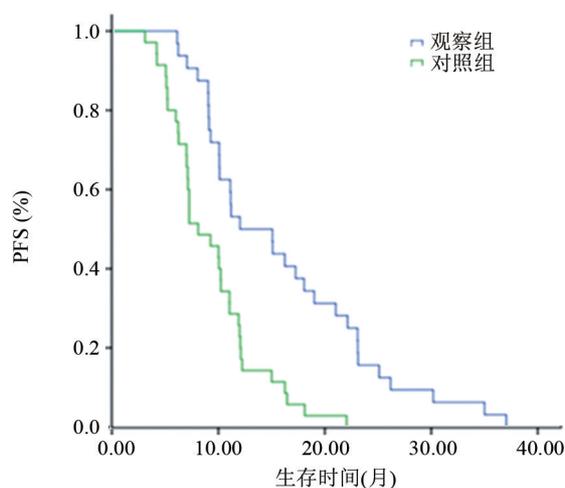


图1 两组患者的PFS曲线

2.2 两组患者的控制效果比较 观察组患者的总控制率为66.67%,明显高于对照组的36.67%,差异有统计学意义($\chi^2=5.406, P=0.020<0.05$),见表2。

表2 两组患者的控制效果(例)

组别	例数	病情进展	病情稳定	部分缓解	完全缓解	总控制率(%)
观察组	30	0	10	14	6	66.67
对照组	30	0	19	10	1	36.67

2.3 两组患者一线化疗时的不良反应比较 两

组患者一线化疗时的各种不良反应比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 观察组患者维持治疗时与一线化疗时的不

良反应比较 观察组维持治疗时恶心、呕吐、腹泻的发生率明显低于一线化疗时,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组患者一线化疗时的不良反应比较[例(%)]

组别	例数	呕吐	恶心	贫血	腹泻	白细胞减少	血小板减少	色素沉着	肝功能异常
观察组	30	5 (16.67)	5 (16.67)	5 (16.67)	2 (6.67)	4 (13.33)	4 (13.33)	1 (3.33)	4 (13.33)
对照组	30	4 (13.33)	3 (10.00)	3 (10.00)	1 (3.33)	2 (6.67)	3 (10.00)	1 (3.33)	2 (6.67)
χ^2 值		0.311	0.577	0.577	0.351	0.741	0.162	0.000	0.741
P 值		0.577	0.448	0.448	0.554	0.389	0.688	1.000	0.389

表4 观察组患者维持治疗时与一线化疗时的不良反应比较[例(%)]

时间	例数	恶心	呕吐	腹泻
维持治疗时	30	5 (16.67)	5 (16.67)	2 (6.67)
一线化疗时	30	15 (50.00)	14 (46.67)	13 (43.33)
χ^2 值		7.500	6.239	10.756
P 值		0.006	0.012	0.001

3 讨论

近年来,随着对转移性直肠癌的生物特性的不断探索,新型的化疗药物的不断研究,使化疗从以往的单药化疗演变为联合化疗,再到联合靶向治疗,使转移性直肠癌患者的生存期延长。但是,患者、医生更加重视患者的生活质量^[7-9]。对于转移性直肠癌在进行一线化疗且病情获益后,应继续化疗还是随访观察,或用有效的低毒性药物进行维持化疗成为临床研究的重点。

由于化疗药物的长期使用,导致患者体内容易累积药物的毒副作用,使患者容易出现神经、消化和血液系统不良反应,对患者的身体造成很大的损害,最终降低其生活质量,使其谈“化”色变、望而止步^[10-11]。所以,维持治疗是当前临床研究的热点,但是,关于维持治疗方案的选择还处于探索和讨论阶段。

本研究对一线化疗且获益患者进行研究,分别对患者采取停药随访、卡培他滨维持化疗。卡培他滨是氟尿嘧啶类的新型药物,具有比5-Fu更好的药代动力学,肿瘤局部药物的浓度更高,减少血液系统、肠道组织毒性^[12]。卡培他滨的药理机制如下:通过口服在患者肠道内进行吸收,在肝脏进行氧化还原,转化成脱氧氟尿苷,然后在肿瘤细胞产生浓度较高的5-Fu,其毒性对肿瘤细胞较高,对正常细胞较低。临床多项试验表明,卡培他滨对转移性直肠癌的控制效果,且卡培他滨的服用更加方便,患者不用住院治疗,相对减少了医疗费用^[13]。所以,作为维持化疗药物,卡培他滨比较方便、可行,可以用于转移性直肠癌一线化疗后的维持化疗。

本研究结果表明,卡培他滨维持化疗患者的PFS明显长于停药随访患者,说明卡培他滨维持化疗能够控制转移性直肠癌的进展时间,患者有PFS获益,与国内外相关临床研究^[14-15]结果相符。然而,维持化疗是

否能够将PFS延长演变成总生存期的获益,仍需进一步观察。卡培他滨维持化疗患者控制率明显高于停药随访患者,这与卡培他滨能够在肿瘤细胞产生浓度较高的5-Fu,对肿瘤细胞的毒性较高有关,说明卡培他滨维持化疗的控制效果显著。卡培他滨维持化疗和随访观察患者在一线化疗时的各种不良反应差别不大,但卡培他滨维持化疗患者在维持治疗时恶心、呕吐、腹泻的发生率均明显低于一线化疗时,说明卡培他滨的安全性较高,但也需要在用药前实施血液检查,用药期间要定期的复查患者肝功能。

综上所述,转移性直肠癌患者一线化疗后,行卡培他滨维持化疗的效果显著,患者药物不良反应少,有利于改善预后,提高其耐受性和生活质量,安全可行。但是,本研究的样本数不多,需要积累病例进行进一步的证实。

参考文献

- 李俊川, 杨烈, 康乐平, 等. 腹腔镜经肛提肌外腹会阴联合切除术治疗低位进展期直肠癌疗效观察[J]. 海南医学, 2019, 30(5): 594-597.
- 尚永明, 陈群, 李新明. 血清CEA、CA19-9及CA72-4联合检测预测转移性直肠癌患者化疗后预后的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 1181-1183.
- IKEDA T, NANASHIMA A, ICHIHARA A, et al. A rare case of rectal cancer with perianal metastasis: a case report [J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 149.
- 黄国军, 王光红, 高超, 等. 替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(3): 181-183.
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014,北京)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(28): 2235-2252.
- 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V 2013)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(8): 780-788.
- 黄新成, 王玉斌, 徐臣光, 等. 卡培他滨单药或联合奥沙利铂同步化疗对晚期直肠癌的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 129-131.
- 李云霞, 高茜, 王琳琳. 奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨治疗结直肠癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 978-980.
- 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.

美罗华联合GDP方案治疗复发和难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤疗效观察

段晓晖¹, 郝彩霞¹, 王健红¹, 唐海龙¹, 刘祥祥¹, 梁蓉¹, 邹晓荣²

1.空军军医大学第一附属医院西京医院血液内科, 陕西 西安 710032;

2.空军第九八六医院风湿免疫血液科, 陕西 西安 710054

【摘要】 目的 探讨美罗华联合GDP方案治疗复发和难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者的近远期疗效及安全性。方法 选取2012年1月至2017年1月期间西京医院和空军第九八六医院血液科收治的复发难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者68例,采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组34例,对照组患者采用GDP方案化疗(吉西他滨1 000 mg/m² d1、d8,顺铂75 mg/m² d1,地塞米松20~40 mg d1~4,21 d为一个周期)4~6个疗程,观察组患者采用美罗华联合GDP化疗4~6个疗程,参照《弥漫大B细胞淋巴瘤的评价标准》,结合B超、CT或PET/CT等检查结果,比较两组的疗效和安全性。**结果** 观察组患者的总缓解率和完全缓解率分别为94.12%、82.35%,明显高于对照组的52.94%、67.65%,疾病稳定率与疾病进展率分别为2.94%、2.94%,明显低于对照组的17.65%、14.71%,差异均有统计学意义($P<0.05$);全部患者均获随访,随访期间,观察组患者的死亡率为17.65%,明显低于对照组的50.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的1年总生存率与1年无进展生存率分别为97.06%、85.29%,明显高于对照组的76.47%、58.52%,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的WBC下降、胃肠道反应、带状疱疹、转氨酶增高、便秘、贫血发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但观察组患者的畏寒发热发生率为44.12%,而对照组为0,差异有统计学意义($P<0.05$);全部患者的不良反应经对症处理后得以有效的缓解。**结论** 美罗华联合GDP化疗治疗复发难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者的近远期疗效显著,且药物安全性较高,值得临床推广应用。

【关键词】 美罗华;吉西他滨;顺铂;弥漫大B细胞性淋巴瘤;疗效;安全性

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)04-0421-04

Efficacy of mabthera combined with GDP regimen in the treatment of relapsed and refractory diffused large B-cell lymphoma. DUAN Xiao-hui¹, HAO Cai-xia¹, WANG Jian-hong¹, TANG Hai-long¹, LIU Xiang-xiang¹, LIANG Rong¹, ZOU Xiao-rong². 1. Department of Hematology, Xijing Hospital, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Air Force 986 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of mabthera combined with GDP in patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** Sixty-eight patients with relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma were selected from Department of Hemopathology, Xijing Hospital and Air Force 986 Hospital during January 2012 and January 2017 were selected, which all were divided into observation group ($n=34$) and control group ($n=34$) by random number table. Patients in the control group were treated by GDP regimen (gemcitabine 1 000 mg/m², d1, 8, cisplatin 75 mg/m², d1, dexamethasone 20-40 mg d1-4, 21 d for a cycle) chemotherapy for 4 to 6

基金项目:陕西省科技研究社攻关项目(编号:2012SF2-24);2018年度学科助推计划资助项目(编号:XJZT18ML81)

通讯作者:邹晓荣, E-mail: zouxiaorong323@163.com

[10] PALLISERA-LLOVERAS A, PLANELLES-SOLER P, HANNAOUI N, et al. Dissection of the inferior mesenteric vein versus of the inferior mesenteric artery for the genitourinary function after laparoscopic approach of rectal cancer surgery: a randomized controlled trial [J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 25.

[11] MALISKE S, CHAU J, GINADER T, et al. Timing of surgery following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: a retrospective analysis from an academic medical center [J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(4): 597-604.

[12] 王志鹏, 张凤, 高守红, 等. 卡培他滨个体化治疗结肠癌研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 885-891.

[13] MARGHICH O, DKHISSI Y, ALILA M, et al. Penile metastases of rectal adenocarcinoma after abdominoperineal resection: a case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 233.

[14] 武星, 杜敏, 蒋瑜婷, 等. 希罗达联合同步放疗治疗晚期直肠癌疗效分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(12): 1951-1953.

[15] NAYERI M, ISKANDER O, TABCHOURI N, et al. Low Tie compared to high Tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer Surgery decreases postoperative complications without affecting overall survival [J]. Anticancer Res, 2019, 39(8): 4363-4370.

(收稿日期:2019-09-17)