

节拍化疗在卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌中的应用研究

官哲, 宋源锐, 郑文滔, 冯茵 (广东省湛江中心人民肿瘤二科, 广东湛江 524045)

摘要: **目的** 探讨节拍化疗在卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌中的运用价值。**方法** 将92例晚期结肠癌患者随机分为观察组和对照组, 每组46例。对照组采用传统给药方法的卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗, 观察组采用卡培他滨节拍化疗+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗, 疗程21 d。对比两组的近期疗效、不良反应、免疫功能指标、血清肿瘤标志物和生活质量。**结果** 两组近期疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组白细胞降低、胃肠道反应、血小板降低、手足综合征的程度均明显轻于对照组 ($P<0.05$)。观察组治疗后的 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK均明显高于对照组 ($P<0.01$ 或 0.05)。观察组治疗后的CEA、CA19-9和CCSA-1均明显低于对照组 ($P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后的功能领域评分明显高, 症状领域评分明显低 ($P<0.05$)。**结论** 节拍化疗应用于卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗中治疗晚期结肠癌可降低不良反应发生率和血清肿瘤标志物水平, 减轻免疫功能的损伤, 提高患者的生活质量。

关键词: 节拍化疗; 卡培他滨; 奥沙利铂; 贝伐珠单抗; 晚期结肠癌

中图分类号: R 735.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0182-04

The application study of metronomic chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer with capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab

GUAN Zhe, SONG Yuan-rui, ZHENG Wen-tao, FENG Yin (Department 2 of Oncology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524045, China)

Abstract: **Objective** To investigate the metronomic chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer with capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. **Methods** A total of 92 patients with advanced colon cancer were randomly divided into an observation group and a control group, with 46 cases in each group. The control group was treated with traditional administration methods of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. The observation group was treated with metronomic chemotherapy with capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. The efficacy, adverse reactions, immune function indicators, serum tumor markers, and quality of life between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in the short-term efficacy between the two groups ($P>0.05$). The degree of leukopenia, gastrointestinal reactions, thrombocytopenia, and hand foot syndrome in the observation group was significantly lighter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{4+}/CD^{8+} , and NK levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$ or 0.01). The CEA, CA19-9, and CCSA-1 levels in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The observation group showed significantly higher scores in functional areas and lower scores in symptom areas after treatment compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Advanced colon cancer could reduce the incidence of adverse reactions and serum tumor marker concentrations, alleviate immune function damage, and improve patients' quality of life when treated with metronomic chemotherapy with capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab, suggesting metronomic chemotherapy is a promising way to target the cancers.

Key words: metronomic chemotherapy; capecitabine; oxaliplatin; bevacizumab; advanced colon cancer

晚期结肠癌常因不能耐受毒副作用而放弃治疗, 影响最终疗效, 如何减轻化疗药物的不良反应而使患者保质保量完成化疗和提高疗效是目前急需解决的难

题^[1]。奥沙利铂+卡培他滨+贝伐珠单抗是晚期结肠癌常用的一线方案^[2], 但传统给药的奥沙利铂+卡培他滨+贝伐珠单抗有良好疗效的同时也存在较严重的

收稿日期: 2023-11-10

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2022B01204)

作者简介: 官哲 (1985-), 男, 本科, 主治医师, E-mail: 891761278@qq.com

不良反应(如手足综合征等)和耐药等问题^[3]。节拍化疗是通过连续或频繁给予低剂量(1/10~1/3的最大耐受剂量)化疗药物,从而达到抑制肿瘤生长的用药方法^[4]。研究表明,节拍化疗具有降低不良反应发生率,避免肿瘤细胞耐药、抑制肿瘤血管生成等作用^[5]。卡培他滨是节拍化疗中代表性药物^[5]。本研究探讨将节拍化疗应用于卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌中的临床价值,以期为晚期结肠癌的医治提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

入组研究对象均签署知情同意书。本研究得到本

院医学伦理委员会的批准。2019年7月至2023年7月选取92例晚期结肠癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)晚期结肠癌的诊断符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》中的诊断标准^[6];(2)经评估患者生存期 ≥ 6 个月;(3)初治患者;(4)具有可测量病灶;(5)卡氏评分 ≥ 70 分。排除标准:(1)对本次研究使用药物存在禁忌证者;(2)肝肾功能、血常规结果存在严重异常者;(3)合并有其他类型恶性肿瘤者;(4)伴有血液系统、风湿免疫系统是影响研究结果的慢性疾病者;(5)RAS/BRAF野生型结肠癌患者;(6)肠梗阻患者;(7)无法配合治疗及科研者。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组46例。两组一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般情况比较

组别	n	男/例	年龄/岁	转移位置/例					组织分化程度/例			病灶在右半结肠/例	美国东部肿瘤协作组评分/分		
				淋巴结	肝脏	肺部	骨头	其他	高	中	低		0	1	2
对照组	46	25	54.5 $\pm$ 6.8	46	39	25	12	5	9	20	17	31	7	23	16
观察组	46	28	56.1 $\pm$ 7.2	46	37	30	15	7	6	21	19	27	5	27	14

两组比较均 $P>0.05$

1.2 方法

对照组采用卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗:卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20133365)1000 mg/($m^2 \cdot d$),分2次口服,连服14 d后停药7 d,21 d为1疗程。奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20213312)130 mg/($m^2 \cdot d$)滴注,静脉输注 ≥ 2 h,第1天用药,21 d为1疗程。贝伐珠单抗注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字:S20190040)7.5 mg $\cdot$ kg⁻¹,溶于100 mL的0.9% NaCl中,静脉滴注,第1天用药,21 d为1疗程,直至出现肿瘤进展时停止。观察组采用卡培他滨节拍化疗+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗:卡培他滨节250 mg/($m^2 \cdot d$),分2次口服,口服直至病情进展或出现不良反应不能耐受。奥沙利铂和贝伐珠单抗的用药方案与对照组相同。21 d为1疗程。

1.3 评价标准

连续治疗4个疗程后,对比两组的近期疗效,不良反应,免疫功能指标[CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)],血清肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、结肠癌特异性抗原-1(Colon cancer specific antigen-1, CCSA-1)]和生活质量。疗效的评估参照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST1.1)^[7]。不

良反应的判断依据国际不良反应标准(CTC v3.0)分0~4级,级别越低不良反应越轻^[8]。免疫功能指标采用流式细胞仪检测。CEA采用电化学发光微粒子免疫分析法检测,而CA19-9和CCSA-1均采用双抗体夹心酶联免疫法检测。生活质量采用结直肠癌生活质量专用量表(Colorectal Cancer Quality of Life Specific Scale, EORTC QLQ-CR38)评估。QLQ-CR38包含症状领域(共31个条目)和功能领域(共7个条目),条目均为1~4分,症状领域评分越高表示患者症状越重,功能领域评分越高表示患者功能越好^[9]。

1.4 统计学处理

统计软件采用SPSS23.0。有序分类资料采用秩和检验(Wilcoxon两样本比较法);计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用(配对) t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较

评价疗效时未见死亡病例。两组近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组近期疗效的比较 例(%)

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
对照组	46	1 (2.2)	34 (73.9)	8 (17.4)	3 (6.5)
观察组	46	2 (4.3)	36 (78.3)	6 (13.0)	2 (4.4)

两组比较 $P>0.05$

2.2 两组不良反应的比较

观察组白细胞降低、胃肠道反应、血小板降低、手足综合征的程度均明显轻于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组细胞免疫指标的比较

观察组治疗后的 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 均明显高于对照组 ($P<0.01$ 或 0.05)。见表 4。

2.4 两组血清肿瘤标志物的比较

观察组治疗后的 CEA、CA199 和 CCSA-1 均明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组生活质量的比较

与对照组相比,观察组治疗后的功能领域评分较高,症状领域评分较低 ($P<0.05$)。见表 6。

表 3 两组不良反应的比较 [例(%), $n=46$]										
毒副反应	对照组					观察组				
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞降低 ^a	14 (30.4)	17 (37.0)	12 (26.1)	3 (6.5)	0	26 (56.5)	12 (26.1)	6 (13.0)	2 (4.4)	0
胃肠道反应 ^a	12 (26.1)	9 (19.6)	14 (30.4)	10 (21.7)	1 (2.2)	24 (52.2)	10 (21.7)	4 (8.7)	7 (15.2)	1 (2.2)
血小板降低 ^a	24 (52.2)	8 (17.4)	10 (21.7)	4 (8.7)	0	34 (73.9)	5 (10.9)	4 (8.7)	3 (6.5)	0
手足综合征 ^a	15 (32.6)	19 (41.3)	5 (10.9)	7 (15.2)	0	28 (60.9)	9 (19.6)	8 (17.4)	1 (2.2)	0
黏膜炎	28 ((60.9)	7 (15.2)	6 (13.0)	5 (10.9)	0	33 (71.7)	7 (15.2)	5 (10.9)	1 (2.2)	0
肝肾功能受损	27 ((58.7)	5 (10.9)	8 (17.4)	6 (13.0)	0	31 (67.4)	6 (13.0)	7 (15.2)	2 (4.4)	0

两组比较: ^a $P<0.05$

表 4 两组细胞免疫指标的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)										
组 别	$CD^{3+}/\%$		$CD^{4+}/\%$		$CD^{8+}/\%$		CD^{4+}/CD^{8+}		NK/ $\%$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59.6 $\pm$ 3.1	55.3 $\pm$ 3.0 ^b	33.3 $\pm$ 4.5	27.4 $\pm$ 4.9 ^b	28.5 $\pm$ 4.3	27.8 $\pm$ 4.5	1.5 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.5 ^b	16.9 $\pm$ 2.4	14.8 $\pm$ 1.8 ^b
观察组	60.4 $\pm$ 3.8	57.0 $\pm$ 3.5 ^{bc}	33.6 $\pm$ 5.4	30.5 $\pm$ 5.7 ^{bd}	27.9 $\pm$ 4.6	27.4 $\pm$ 5.0	1.6 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.4 ^{ad}	17.5 $\pm$ 2.7	16.2 $\pm$ 2.2 ^{ad}

与同组治疗前比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与对照组比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$

表 5 两组血清肿瘤标志物的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=46$)						
组 别	CEA/(μ g/L)		CA19-9/(U/mL)		CCSA-1/(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32.6 $\pm$ 4.2	25.1 $\pm$ 3.4 ^a	110.9 $\pm$ 16.5	86.2 $\pm$ 14.3 ^a	26.6 $\pm$ 3.5	17.0 $\pm$ 3.2 ^a
观察组	31.9 $\pm$ 5.0	23.2 $\pm$ 4.1 ^{ab}	108.7 $\pm$ 15.8	79.6 $\pm$ 12.4 ^{ab}	25.9 $\pm$ 4.1	15.3 $\pm$ 3.8 ^{ab}

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组比较: ^b $P<0.05$

表 6 两组 EORTC QLQ-CR38 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分, $n=46$)

组 别	功能领域评分		症状领域评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.5 $\pm$ 2.3	15.8 $\pm$ 2.9 ^a	95.4 $\pm$ 15.5	88.6 $\pm$ 13.8 ^a
观察组	14.3 $\pm$ 2.7	17.4 $\pm$ 3.1 ^{bc}	96.8 $\pm$ 17.0	80.7 $\pm$ 15.1 ^{bc}

与同组治疗前比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与对照组比较: ^c $P<0.05$

3 讨论

化疗药物均可作用于快速分裂细胞,因此卡培他滨等化疗药物不仅可杀死结肠癌细胞,还能杀伤甚至杀死肠黏膜、骨髓等正常细胞,所以在有效控制肿瘤病情进展的同时如何有效降低化疗的不良反应是目前肿瘤科医师亟待解决的热点课题^[10]。本研究中,两组的进展率均不超过 10%,说明两组方案均有良好疗效,这与黄志荣等^[11]报道的 9.52%类似。两组的疗效差异虽无统计学意义,但观察组白细胞降低、胃肠道反应、

血小板降低、手足综合征的程度均明显轻于对照组,提示把节拍化疗应用于卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌中可在保证疗效的基础上又能明显降低不良反应发生率,究其原因可能与卡培他滨节拍化疗中使用的药物剂量低,因此可明显降低大剂量卡培他滨单药以及和其他抗肿瘤药物(奥沙利铂、贝伐珠单抗)联合导致的不良反应发生率^[12]。

恶性肿瘤的发生、发展、转移、复发均与患者的免疫功能关系密切, CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 及 NK 细胞是抗肿瘤主要机制之一,然而化疗药物卡培他滨、奥沙利铂等均可抑制结肠癌患者的免疫功能(特别是细胞免疫功能),从而使患者的免疫功能下降,紊乱,甚至障碍^[13],这可能是两组治疗后的 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 均明显低于治疗前的原因。观察组治疗后的 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、NK 均明显高于对照组,提示卡培他滨节拍化疗+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗晚期结肠癌

可有效减轻化疗对患者免疫功能的损伤程度,原因可能是节拍化疗可以调节结肠癌患者的免疫系统,从而控制调节性T细胞的数量随着肿瘤的发展而增加;此外节拍化疗还可增强结肠癌细胞的免疫原性和增加免疫效应细胞的数量,进而改善患者的免疫功能^[5]。

血清肿瘤标志物可宏观反映恶性肿瘤患者的病情和评价治疗方案效果,CEA、CA19-9和CCSA-1均是结肠癌患者血清中异常表达的肿瘤标志物^[14]。两组治疗后的CEA、CA19-9和CCSA-1均明显低于治疗前,原因可能是两组均有良好的疗效有关(见表5)。观察组治疗后的CEA、CA19-9和CCSA-1水平均低于对照组,原因可能是卡培他滨节拍化疗可下调血管内皮生长因子和上调内源性血管生成抑制因子,同时因为是连续用药而可避免常规化疗方案出现的间歇期时的内皮细胞修复,从而有效降低血清肿瘤标志物^[15]。其次是观察组的免疫功能明显好于对照组(见表4),这也有利于降低CEA、CA19-9和CCSA-1的水平。

提升患者生活质量是晚期结肠癌治疗的主要目的之一^[16]。与治疗前相比,本研究中的两组治疗后的功能领域评分较高,症状领域评分较低,提示两组治疗后的生活质量均得明显提高,原因可能与两组均有较好疗效,两组的肿瘤负荷等均得到不同程度的减轻有关。与对照组相比,观察组治疗后的功能领域评分较高,症状领域评分较低,提示观察组的生活质量改善程度更为明显,原因可能与观察组的不良反应发生率明显低于对照组有关,这与卡培他滨节拍化疗治疗晚期三阴性乳腺癌得到的结果类似^[17]。

综上所述,将节拍化疗应用于卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗中治疗晚期结肠癌可降低不良反应发生率和血清肿瘤标志物水平,减轻免疫功能的损伤,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] CERVANTES A, PRAGER G W. FOLFOXIRI plus bevacizumab as standard of care for first-line treatment in patients with advanced colon cancer[J]. ESMO Open, 2023, 8(2): 1008-1016.
- [2] BROMHAM N, KALLIOINEN M, HOSKIN P, 等. 结直肠癌: NICE指南概要[J]. 英国医学杂志中文版, 2021, 24(4): 223-227.
- [3] GARRETT M J, WADDELL J A, SOLIMANDO D A Jr. Capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab (BCapOx) regimen for metastatic colorectal cancer[J]. Hosp Pharm, 2017, 52(5): 341-347.
- [4] 于越, 刘宝刚. 节拍化疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国综合临床, 2020, 36(2): 186-189.
- [5] 权亚萍, 张倩, 付曦, 等. 节拍化疗的作用机制及在晚期结肠癌治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2019, 59(8): 93-96.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [7] 蔡月, 邓儒, 胡华斌, 等. 改良剂量的FOLFOXIRI化疗方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)治疗结直肠癌的安全性和初步疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(9): 1045-1050.
- [8] ZHOU X, JIN J, WANG W, et al. Efficacy and adverse reactions of combination therapy of bevacizumab and 5-fluorouracil in patients with metastatic colon cancer[J]. J Buon, 2019, 24(2): 494-500.
- [9] KONG D, YANG Z, WANG Y, et al. Development and validation of a simplified chinese version of EORTC QLQ-CR38 to measure the quality of life of patients with colorectal cancer[J]. Oncology, 2012, 83(4): 201-209.
- [10] MAHARJAN R, CHOI J U, KWEON S, et al. A novel oral metronomic chemotherapy provokes tumor specific immunity resulting in colon cancer eradication in combination with anti-PD-1 therapy[J]. Biomaterials, 2022, 281(36): 1213-1221.
- [11] 黄志荣, 曹齐生, 杜成荣, 等. 贝伐珠单抗注射液联合奥沙利铂注射剂和卡培他滨片治疗晚期结肠癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2993-2999.
- [12] 王雪, 李琳. 节拍化疗的抗肿瘤机制及其在晚期非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(5): 614-620.
- [13] 张东东, 武云鹏, 张耀, 等. 姜黄素联合奥沙利铂对老年结肠癌患者PTEN、PI3 K及免疫细胞水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(20): 4971-4973.
- [14] WU J, WU M, WU Q. Identification of potential metabolite markers for colon cancer and rectal cancer using serum metabolomics[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8): 23333.
- [15] 龙成根, 李媛媛, 凌华海, 等. 卡培他滨节拍化疗联合氟维司群治疗HR阳性HER-2阴性晚期乳腺癌的短期预后研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(5): 39-43.
- [16] 陆友国, 夏丽丽, 刘余, 等. 复方斑蝥胶囊结合mFOLFOX6化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 165-168.
- [17] 陆向东, 张汀荣, 赵韬. 卡培他滨节拍化疗在晚期三阴性乳腺癌维持治疗中的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2365-2368.

(责任编辑: 刘建滔)