



· 论 著 ·

卡培他滨节拍化疗在转移性结直肠癌维持治疗中的探索性 II 期研究

蒋劲松, 任若冰, 耿梅, 黎皓

上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科, 上海 200025

[摘要] 背景与目的: 转移性结直肠癌患者一线诱导化疗后的维持治疗方案如何选择, 尚存在争议。本研究将卡培他滨节拍化疗应用于转移性结直肠癌维持治疗, 评估其疗效与安全性。方法: 本研究是单臂、单中心探索性研究。接受一线诱导化疗 (XELOX、mFOLFOX6、FOLFIRI) 18~24周的转移性结直肠癌患者, 评估为临床获益后接受卡培他滨500 mg, 每天2次口服维持治疗, 直至疾病进展。研究首要终点是无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 包括卡培他滨维持治疗的PFS和诱导化疗续贯维持治疗的PFS。次要终点为总生存期 (overall survival, OS) 和不良反应。结果: 2014年10月16日—2017年12月31日于上海交通大学医学院附属瑞金医院接受治疗的转移性结直肠癌患者37例接受节拍化疗维持治疗。中位随访时间15.0个月 (4.0~41.4个月)。节拍化疗维持治疗的中位PFS为5.6个月 (1.7~38.5个月), 诱导化疗续贯维持治疗的中位PFS为11.4个月 (6.8~44.3个月)。主要的不良反应为白细胞减少 (8/37, 21.6%)、恶心呕吐 (5/37, 13.5%) 和手足综合征 (3/37, 8.1%)。没有1例患者出现3~4级严重不良反应。结论: 卡培他滨节拍化疗应用于转移性结直肠癌诱导化疗后维持治疗安全、有效。

[关键词] 结直肠癌; 卡培他滨; 节拍化疗; 维持治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.03.010

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)03-0218-05

Metronomic chemotherapy with capecitabine as maintenance following first-line induction chemotherapy in metastatic colorectal cancer JIANG Jinsong, REN Ruobing, GENG Mei, LI Hao (Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: LI Hao E-mail: lh11001@rjh.com.cn

[Abstract] **Background and purpose:** The optimal strategy of maintenance therapy following first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) patients is controversial. This pilot study was to evaluate the efficacy and safety of metronomic chemotherapy with capecitabine as maintenance therapy in metastatic colorectal cancer. **Methods:** This was a single-arm, single-center trial, and patients received maintenance therapy of capecitabine 500 mg, twice per day as metronomic chemotherapy following 18-24 weeks of induction chemotherapy with XELOX, mFOLFOX6 or FOLFIRI and achieved clinical benefit. The primary end point was progression-free survival (PFS). The secondary end points included overall survival (OS) and toxicity. **Results:** Between 16th Oct., 2014 and 31st Dec., 2017, 37 patients were enrolled in the study from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in China. The median follow-up time was 15 months (4.0-41.4 months). The primary end point PFS (metronomic maintenance therapy) was 5.6 months (1.7-38.5 months). The PFS (from the induction chemotherapy following maintenance therapy to the first progression) was 11.4 months (6.8-44.3 months). The most common toxicities were neutropenia, nausea, vomiting and hand-foot syndrome. None of the patients had 3-4 grade toxicity. **Conclusion:** Metronomic chemotherapy with capecitabine as maintenance therapy can be considered an appropriate option following the induction chemotherapy in mCRC patients with acceptable toxicities.

[Key words] Colorectal cancer; Capecitabine; Metronomic chemotherapy; Maintenance therapy

结直肠癌是常见的消化肿瘤之一。全球结直肠癌新发病例近185万, 位列第3^[1]。近年来,

中国结直肠癌发病率显著升高, 2015年预估新发病例为37.6万^[2]。中国近40%的患者在确诊时已为晚期^[3], 失去手术根治的机会, 而化疗成

通信作者: 黎皓 E-mail: lh11001@rjh.com.cn

为控制肿瘤、改善患者生活质量、延长患者生存期的主要治疗手段。1990年以后，奥沙利铂和伊立替康的研发，使得转移性结直肠癌患者的中位生存时间得到显著延长^[4-5]。近10年来，靶向药物的研究取得了划时代的进展^[4, 6-7]。一线化疗对转移性结直肠癌患者的生存贡献巨大，但持续诱导化疗带来的不良反应患者往往无法耐受。因此，探寻低度不良反应、效果稳定的维持治疗策略之路从未停止^[8-10]。

节拍化疗是抗肿瘤药物的小剂量（最大耐受剂量的1/10~1/3）、高频次、持续无间歇地给药，通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用，同时能诱导、促进微环境中抗肿瘤免疫应答效应，被誉为多靶点抗肿瘤化疗^[11]。课题组临床前研究发现卡培他滨节拍给药能抑制胃癌细胞株的生长，并显示出对血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的表达抑制^[12]。本项目为Ⅱ/Ⅲ期随机对照临床研究“卡培他滨节拍化疗在转移性结直肠癌维持治疗中应用”（NCT02893540）的前期探索性研究。

1 资料和方法

1.1 入组与排除标准

本研究为单中心、单臂探索性Ⅱ期临床研

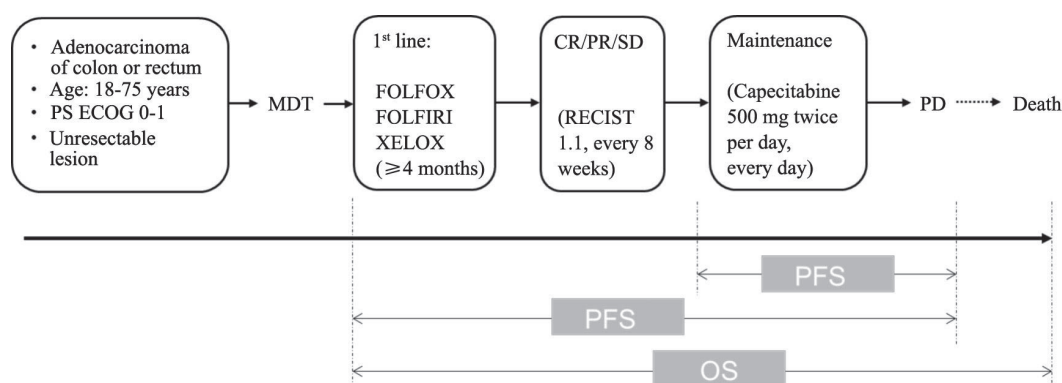


图1 研究设计

Fig. 1 Trial design and procedure

1.2 治疗方案

作为维持治疗的卡培他滨节拍化疗，固定剂量500 mg/次，每天2次口服。治疗前基线及治疗后每4周1次血常规、肝肾功能电解质、肿瘤指标、细胞免疫及VEGF水平检测，每8周进行1次胸部、腹部、盆腔增强CT检测评估疗效。

评估卡培他滨节拍化疗在转移性结直肠癌患者一线化疗后维持治疗中应用的安全性和疗效。全部患者经胃肠多学科团队（multidisciplinary team, MDT）讨论，符合初始不可根治的转移性结直肠癌，年龄在18~75周岁，美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）体能状况（performance status, PS）评分0~2分，病理学确诊为结直肠癌的患者进入本研究初筛。至少接受18~24周的一线化疗（XELOX、FOLFOX、FOLFIRI），依据影像学 and 实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）1.1进行疗效评估包括完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、疾病稳定（stable disease, SD）和疾病进展（progression disease, PD）。进入初筛的患者在一线治疗期间，接受手术或局部毁损治疗达到无瘤状态（no evidence of disease, NED），则退出本研究。疗效评估为CR、PR和SD的患者，经充分告知并签署知情同意书后，进入本研究，接受卡培他滨节拍化疗作为维持治疗（图1）。

1.3 疗效评价与不良反应观察

本研究首要终点为无疾病进展期（progression-free survival, PFS），包含从患者签署知情同意书至首次PD的PFS，患者进入初筛接受一线诱导化疗至首次PD的PFS。次要研究终点为总生存期（overall survival, OS）和不良反应。

不良反应评估依据常见不良反应事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.0标准。治疗期间患者若出现不可耐受的不良反应、疾病进展、接受手术或局部治疗达到NED状态, 即出组, 后续治疗方案由研究者决定并随访至患者死亡。

1.4 分子标志物检测

对全部入组患者在节拍化疗前基线、节拍化疗开始后每8周抽取外周血, 检测游离VEGF、外周血CD3、CD4、CD8阳性细胞群, 以及外周血白细胞介素 (interleukin, IL) -2、IL-4、IL-6等。

1.5 统计学处理

采用IBM SPSS 19统计软件和Graphpad Prism 6软件进行统计分析和作图。

2 结 果

2.1 患者特征

2014年10月16日—2017年12月31日于上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科接受治疗的转移性结直肠癌患者, 经胃肠MDT讨论无法手术根治, 进入初筛接受一线诱导化疗51例, 其中4例患者诱导化疗后接受手术或局部治疗达到NED状态; 9例患者出现PD或不能耐受不良反应未能完成既定一线治疗疗程。其余38例患者均存在无法实现R0手术切除的转移病灶, 符合维持治疗要求, 签署知情同意书入组接受维持治疗, 有1例患者失访 (表1, 图2)。入组患者中位年龄59岁 (38~74岁), 中位随访15个月 (4.0~42.4个月)。原发结肠肿瘤25例, 其中左半结肠癌19例, 右半结肠癌6例; 原发直肠肿瘤12例。一线诱导化疗方案, 接受mFOLFOX6 (奥沙利铂85 mg/m², 第1天; 亚叶酸钙400 mg/m², 第1天, 5-FU 400 mg/m²静推, 第1天, 5-FU 2 400 mg/m²静脉持续输注46 h, 每14天重复) 共22例, 接受XELOX (奥沙利铂130 mg/m², 第1天, 卡培他滨1 000 mg/m², 每天2次, 第1~14天, 每3周重复1次) 共4例, 接受FOLFIRI (伊立替康180 mg/m², 第1天, 亚叶酸钙400 mg/m², 第1天, 5-FU 400 mg/m²静推, 第1天, 5-FU 2 400 mg/m²

静脉持续输注46 h, 每14天重复) 共11例。

表 1 患者基本临床特征

Tab. 1 Patient's clinical characteristics	
Characteristic	Percentage/% N=20
Age/year	
≤70	34
>70	3
Gender	
Male	26
Female	11
ECOG PS	
0	28
1	7
2	2
Primary tumor type	
Colon	26
Rectum	11
Left/right side	
Left	31
Right	6
Metastatic site	
Liver only	11
Lung only	3
Liver and lung	5
Others	18
1st line chemotherapy	
mFOLFOX6	22
XELOX	4
FOLFIRI	11

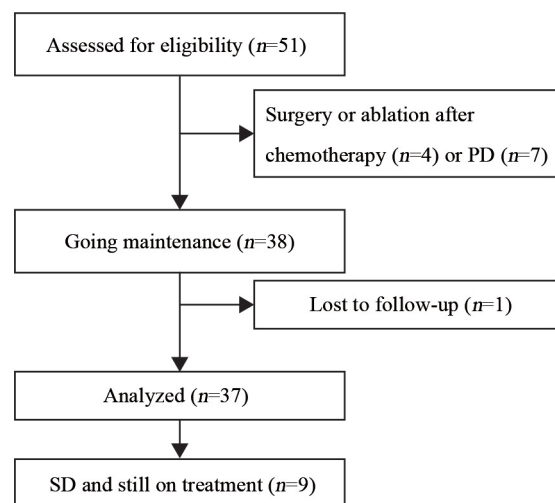


图 2 患者入组及随访

Fig. 2 Trial profile

2.2 治疗效果

节拍化疗入组前疗效评估显示, 接受一线诱导化疗后, CR 2例, PR 26例, SD 9例。随访截至2018年7月31日, 节拍化疗维持治疗的中位PFS为5.6个月(1.7~38.5个月)(图3), 整个一线诱导化疗续贯维持治疗的中位PFS为11.4个月(6.8~44.3个月)。有9例患者尚未出现PD, 均为一线诱导化疗获得CR和PR的患者, 目前继续维持治疗中。37例患者中, 有4例死亡, 死亡事件未达到统计分析要求。分子标志物结果本文中未提及(图4)。

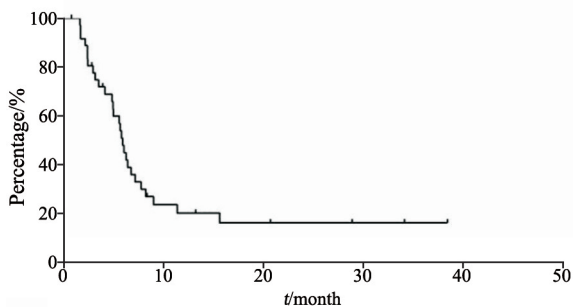


图3 节拍化疗维持治疗的中位PFS

Fig. 3 The median PFS of metronomic maintenance therapy

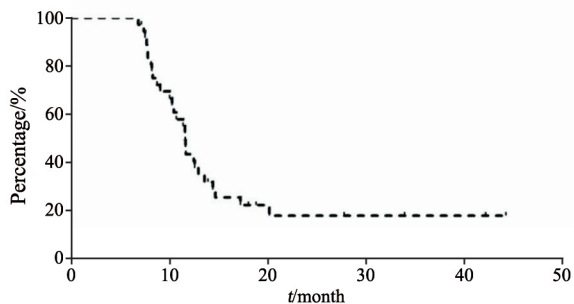


图4 一线诱导化疗续贯维持治疗的中位PFS曲线

Fig. 4 The median PFS of 1st line induction and maintenance therapy

2.3 不良反应

本研究中监测的不良反应包括白细胞减少、血小板减少、腹泻、手足综合征、恶心呕吐及黏膜炎等(表2)。全部不良反应均局限在2级及2级以下, 没有1例患者出现3级及3级以上的严重不良反应。最常见的不良反应为白细胞减少(8/37, 21.6%)、恶心呕吐(5/37, 13.5%)和手足综合征(3/37, 8.1%)。全部37例患者没有因不良反应而进行剂量调整的情况。

表2 不良反应发生率

Tab. 2 Incidence of adverse events

Adverse events	[n(%)]	
	All events (N=37)	Grade 3/4 (N=37)
Neutropenia	8 (21.6)	0 (0)
Anemia	3 (8.1)	0 (0)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0)
Diarrhea	0 (0.0)	0 (0)
Hand-foot skin reaction	3 (8.1)	0 (0)
Fatigue	2 (5.4)	0 (0)
Nausea, vomiting	5 (13.5)	0 (0)
Mucositis	0 (0.0)	0 (0)

3 讨论

卡培他滨在转移性结直肠癌治疗中的应用相当广泛。作为5-FU的口服制剂, 卡培他滨的疗效与5-FU的静脉持续输注相当, 更便于院外给药, 且不良反应可以耐受, 这些优点非常适合将其作为维持治疗的药物选择。以往的研究显示, 卡培他滨应用的推荐剂量为单药1 250 mg/m², 每天2次, 或联合用药1 000 mg/m², 每天2次, 体现了细胞毒效应的机体最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD), 不良反应较明显。Luo等^[9]首次将卡培他滨单药应用于转移性结直肠癌维持治疗的研究, 一线诱导化疗后评估为临床获益的患者, 接受卡培他滨1 000 mg/m², 每天2次, 给药14 d休息7 d的维持治疗, 显著延长了维持治疗的PFS和一线治疗的PFS, 但药物相关3/4级不良反应发生率达到了1.4%~12.0%。

本研究在维持治疗阶段给予卡培他滨节拍化疗剂量, 即机体最大耐受剂量的1/3, 结果显示, 首要研究终点: 节拍化疗维持治疗的中位PFS为5.6个月(1.7~38.5个月), 诱导化疗续贯维持治疗的中位PFS为11.4个月(6.8~44.3个月)。本研究虽然不是头对头研究, 仅从数值上比较, 结果与Luo等^[9]报道的PFS接近, 但不良反应发生率更低, 全部37例患者未出现3/4级不良反应。

国际上, 对转移性结直肠癌维持治疗的研究开展较多, 通常在一线治疗应用抗血管生成靶向

药物贝伐珠单抗后, 维持治疗继续沿用贝伐珠单抗^[8, 13]。相比本研究, 贝伐珠单抗的维持治疗仍存在如3级以上高血压等不良反应^[8], 其给药方式为静脉滴注, 不如卡培他滨口服给药便利, 且价格也较昂贵, 药效经济学较低。

节拍化疗是小剂量、高频次、持续给药的治疗模式。以往曾应用于乳腺癌^[14-15]、卵巢癌^[16]及前列腺癌^[17]等的治疗并获得肯定的疗效。本课题组针对胃癌细胞株的临床前研究提示, 卡培他滨节拍给药能抑制胃癌细胞株的生长, 并显示出对VEGF的表达抑制^[12]。值得一提的是, 节拍化疗是通过对肿瘤血管生成发挥其治疗作用, 而抗血管生成治疗是基于肿瘤生长微环境而非肿瘤细胞本身。其机制与常规给予机体最大耐受剂量的细胞毒效应不同。因此, 节拍化疗诱导细胞耐药尚缺乏理论支持。

本研究是将卡培他滨节拍化疗应用于转移性结直肠癌维持治疗的探索性研究, 为转移性结直肠癌维持治疗开启了新的模式, 也为本中心后续的 II / III 期、开放性、多中心、随机对照临床研究奠定了基础。

[参 考 文 献]

- [1] MILLER K D, GODING S A, ORTIZ A P, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2018 [J] . CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 425-445.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J] . CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] BENDELL J. Optimum chemotherapy for metastatic colorectal cancer [J] . Lancet, 2006, 368(9552): 2039-2041.
- [4] CASSIDY J, CLARKE S, DÍAZ-RUBIO E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results [J] . Br J Cancer, 2011, 105(1): 58-64.
- [5] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J] . J Clin Oncol, 2004, 22(2): 229-237.
- [6] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065-1075.
- [7] VAN CUTSEM E, KÖHNE C H, LÁNG I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2011-2019.
- [8] SIMKENS L H, 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.
- [9] LUO H Y, LI Y H, WANG W, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety [J] . Ann Oncol, 2016, 27(6): 1074-1081.
- [10] TOURNIGAND C, CERVANTES A, FIGER A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study [J] . J Clin Oncol, 2006, 24(3): 394-400.
- [11] PASQUIER E, KAVALLARIS M, ANDRÉ N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(8): 455-465.
- [12] YUAN F, SHI H, JI J, et al. Capecitabine metronomic chemotherapy inhibits the proliferation of gastric cancer cells through anti-angiogenesis [J] . Oncol Rep, 2015, 33(4): 1753-1762.
- [13] DÍAZ-RUBIO E, GÓMEZ-ESPAÑA A, MASSUTÍ B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study [J] . Oncologist, 2012, 17(1): 15-25.
- [14] GONZÁLEZ-BILLALABEITIA E, CALZAS J, CASTELLANO D, et al. Long-term follow-up of an anthracycline-containing metronomic chemotherapy schedule in advanced breast cancer [J] . Breast J, 2009, 15(5): 551-553.
- [15] DELLAPASQUA S, BERTOLINI F, BAGNARDI V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2008, 26(30): 4899-4905.
- [16] GARCIA A A, HIRTE H, FLEMING G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia [J] . J Clin Oncol, 2008, 26(1): 76-82.
- [17] FONTANA A, GALLI L, FIORAVANTI A, et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer [J] . Clin Cancer Res, 2009, 15(15): 4954-4962.

(收稿日期: 2018-11-05 修回日期: 2018-12-30)