

奥沙利铂和羟基喜树碱分别联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌的对照研究

白 燕(四川省崇州市人民医院 611230)

【摘要】目的 对照研究奥沙利铂(LOHP)和羟基喜树碱(HCPT)分别联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(5-Fu/CF)治疗晚期大肠癌的临床效果。**方法** 将符合入选条件的 59 例晚期大肠癌患者随机分为观察组 30 例(含 LOHP 方案)及对照组 29 例(含 HCPT 方案),每 3 周重复,两组均完成 3 个疗程化疗。对照观察两组的近期疗效及不良反应。**结果** 观察组完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)12 例,总有效率(CR+PR)为 43.3%;对照组 CR 0 例,PR 7 例,总有效率(CR+PR)为 24.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组神经毒性及腹泻发生率较高,对照组粒细胞减少发生率较高,但两组恶心、呕吐、脱发等不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** LOHP 联合 5-Fu/CF 是治疗大肠癌的有效化疗方案,特别适宜晚期大肠癌以及对 5-Fu 耐药的患者。

【关键词】 晚期大肠癌; 化疗; 奥沙利铂; 羟基喜树碱

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)01-0034-02

Comparison of clinical effects between LOHP and HCPT combined with 5-Fu/CF chemotherapy in treatment of advanced colorectal cancer BAI Yan(*People's Hospital of Chongzhou City, Sichuan 611230, China*)

【Abstract】Objective To compare the clinical effects between oxaliplatin(LOHP) and hydroxycamptothecine(HCPT) combined with 5-Fu/CF chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer.**Methods** There were 59 cases of advanced colorectal cancer collected according to the research standard in the study. All patients were randomly divided into the observation group(30 cases) treated with LOHP combined 5-Fu/CF and the control group(29 cases) treated with HCPT combined 5-Fu/CF. Both groups were treated with chemotherapy for 3 periods, and the treatment was repeated every 3 weeks. The effect and toxic reactions of the two groups were studied.**Results** In the observation group, there were 1 case of CR and 12 cases of PR. The total effective rate(CR+PR) was 43.3%, while in the controlled group no patient reached complete response. The total effective rate(CR+PR) was 24.1%, $P < 0.05$. The main adverse effects in the observation group were nervous toxicity and diarrhea, while the number of granulocyte dropped off in the control group $P < 0.05$, but there were no difference between the symptoms of nausea, vomiting and baldness in two groups.**Conclusion** LOHP combining with 5-Fu/CF chemotherapy is an effective treatment for colorectal cancer, especially for the cases of advanced colorectal cancer and 5-Fu resistance.

【Key words】 advanced colorectal cancer; chemotherapy; oxaliplatin; hydroxycamptothecine

从 2005 年 8 月至 2011 年 1 月,本院采用奥沙利铂(LOHP)联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(5-Fu/CF)方案治疗 30 例晚期大肠癌,并与同期采用羟基喜树碱(HCPT)联合 5-Fu/CF 方案治疗的 29 例晚期大肠癌进行比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 8 月至 2011 年 1 月本院共收治 59 例晚期大肠癌患者,全部经病理组织学检查确诊,随机分为观察组 30 例(含 LOHP 方案)及对照组 29 例(含 HCPT 方案)。所有患者均有客观可评价病灶,并至少有 1 个病灶大于 2 cm,CT、影像学诊断时间不超过 30 d,均系无法手术或术后复发、转移的晚期患者,不伴肠梗阻或不全性肠梗阻。体能状态(KPS)评分大于 55 分,预计生存期大于 3 个月。治疗前无血常规、肝肾功能等异常,复发者化疗结束时间已超过 4 周。转移部位有肝、肺、腹盆腔淋巴结等。其中观察组结肠癌 21 例,直肠癌 9 例;男 18 例,女 12 例;年龄 25~68 岁,中位年龄 48 岁;初治 7 例,复发 23 例。对照组结肠癌 23 例,直肠癌 6 例;男 15 例,女 14 例;年龄 30~68 岁,中位年龄 46.5 岁;初治 6 例,复发 23 例。

1.2 治疗方法 观察组:第 1 天,LOHP 130 mg/m² 加入 500 mL 10%葡萄糖中静脉滴注;第 1~5 天,先用 CF 200 mg 加入 250 mL 5%葡萄糖中静脉滴注,再用 5-Fu 300 mg/m² 加入 500 mL 5%葡萄糖中静脉滴注。对照组:第 1~5 天,HCPT 83 mg/m² 加入 100 mL 生理盐水中静脉滴注;5-Fu 及 CF 用法用

量同观察组。每 3 周重复,完成 3 个疗程。化疗中均常规给予格拉司琼防治胃肠道反应,补充 B 族维生素以防治神经毒性,两组其他对症支持治疗无明显差别。化疗中观察原发病灶以及转移病灶的变化,观察周围神经毒性、恶心、呕吐、腹泻及脱发等不良反应的发生情况,每个疗程化疗前后查肝、肾功能及三大常规,每周复查血常规 1~2 次。3 个疗程化疗结束后,据具体肿瘤部位复查 CT、B 超、胸片及肠镜等,以评价疗效。

1.3 疗效评定标准 根据世界卫生组织实体瘤疗效评定标准评定近期疗效,完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD)。

1.4 不良反应判定标准 根据世界卫生组织抗癌药物不良反应分度标准评定毒性反应分度为 0~4 度。根据 LOHP 专用神经毒性标准判断其程度:1 度为中度外周感觉异常,持续时间少于 7 d;2 度为中度外周感觉异常,持续时间 8~14 d;3 度为治疗期间外周感觉异常不能完全恢复,或肢端有轻度感觉迟钝;4 度为存在早期外周神经功能损害。

1.5 统计学处理 两组病例的不良反应进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 观察组 30 例中,CR 1 例,PR 12 例,NC 10 例,PD 7 例,总有效率(CR+PR)43.3%;其中初治 7 例中,5 例有效,有效率 71.4%;复发 23 例中,10 例有效,有效率 43.5%。对照组 29 例中,CR 0 例,PR 7 例,NC 8 例,PD 14

例,总有效率(CR+PR)24.1%;其中初治 6 例中,4 例有效,有效率 66.7%;复发 23 例中,4 例有效,有效率 17.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不良反应 本组患者主要有恶心、呕吐、腹泻、脱发、骨髓毒性及外周神经感觉异常等,但程度均较轻。未出现肝肾功能及心电图异常(表 1)。

表 1 两组化疗不良反应对比(n)

组别	n	白细胞 计数下降	血红蛋白 下降	血小板 计数下降	恶心 呕吐	腹泻	神经 毒性
观察组(30 例)	0 度	19	15	19	17	21	18
	1 度	9	7	6	8	6	8
	2 度	2	6	2	4	2	3
	3 度	0	1	0	1	1	0
	4 度	0	1	0	0	0	1
对照组(29 例)	0 度	7	14	17	18	28	29
	1 度	10	7	9	7	0	0
	2 度	6	6	2	2	1	0
	3 度	5	2	1	2	0	0
	4 度	1	0	0	0	0	0

3 讨 论

近年来,大肠癌的发病率呈明显上升趋势,特别是在发达国家尤显突出。我国大肠癌发病率由 1973 年的第 6 位上升到 1993 年第 4 位。我国大肠癌发病年龄明显提前,中位年龄为 45 岁左右,大肠癌化学治疗公认有效药物为氟尿嘧啶及其衍生物。从 20 世纪 90 年代后期随着 LOHP 等药问世,晚期大肠癌的近期有效率及生存期均有了显著提高。自 1957 年以来,5-Fu 成为治疗大肠癌最基础的有效药物,虽从其衍生物、增效剂以及改变给药方式和选择不同的联合方案等方面进行了大量的研究,但疗效终不理想,特别是对晚期进展期大肠癌以及对 5-Fu 为基础的联合方案抗拒者,更是缺乏较为有效的药物及化疗方案^[1]。有文献报道,5-Fu/CF 和 5-Fu/顺铂有效率分别为 28%和 26%,且可重复性亦较差^[2]。LOHP(国际通用名为草酸铂)是第 3 代铂类抗癌药,与其他铂类药物相同,它以 DNA 为靶点^[3]。铂原子易与 DNA 链上的 G 共价结合而形成链内交联、链间交联及 DNA 蛋白质交联,使 DNA 损伤,进而阻断其复制和转录^[4]。HCPT 是喜树碱的衍生物,其抗癌机制是通过抑制拓扑异构酶而干扰 DNA 复制、抑制肿瘤细胞生长^[5]。对于初治的晚期大肠癌患者,文献报道包含 LOHP 的

化疗方案与包含 HCPT 的化疗方案有效率分别为 37%~50%和 43%~52%,差异并无统计学意义;但对已接受丝裂霉素+5-Fu/CF 化疗后无效的晚期大肠癌患者,有报道前者有效率可达 36.7%,而后者有效率仅为 13.3%^[6]。LOHP 对大肠癌细胞株及顺铂耐药的细胞株等多种肿瘤细胞有显著的抑制作用;同时,由于 LOHP 是破坏 DNA 的结构和功能,而 5-Fu 是阻碍 DNA 的合成,因而对 5-Fu 有明显的协同作用,并对 5-Fu 耐药者仍然有效,国外资料报道有效率为 32%~58%,本组总有效率达到 43.3%,明显高于 HCPT 方案组。同时对于复发患者,含 LOHP 方案组有效率亦明显提高,差异均有统计学意义。可逆的外周神经毒性是 LOHP 主要的剂量限制性毒性,同时腹泻亦是其较为突出的不良反应之一,虽均高于对照组,但较轻微,常规给予甲钴胺及 B 族维生素等营养神经药物治疗,并同时给予对症止泻即可;而 HCPT 主要剂量限制性毒性则是粒细胞减少,与 LOHP 组相比有明显差异;其余胃肠道反应、骨髓毒性以及肝肾毒性、脱发等不良反应两组差异并无统计学意义。

综上所述,LOHP 联合 5-Fu/CF 是治疗大肠癌的有效化疗方案,特别适宜晚期大肠癌以及对 5-Fu 耐药的患者。

参考文献

- [1] 张湘茹,孙燕,李青. 抗癌新药奥沙利铂治疗晚期大肠癌[J]. 中国新药杂志,1998,7(4):266.
- [2] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1993:544.
- [3] 陈良峰. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶与亚叶酸钙治疗晚期大肠癌临床分析[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(8):107.
- [4] 林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床应用[J]. 中国肿瘤临床,2000,27(11):872.
- [5] 刘细平,王严庆,汤为学. 大肠癌对顺铂、5-氟尿嘧啶、羟基喜树碱的敏感性与 P-糖蛋白表达的研究[J]. 重庆医学,2003,32(2):152-154.
- [6] 赵雷,钟立松,陈兆红. 以奥沙利铂和以羟基喜树碱为主方案治疗晚期大肠癌的疗效观察[J]. 华西医学,2003,18(4):551.

(收稿日期:2011-07-01)

(上接第 33 页)

使 PFB 含量大量减少。本试验发现,SLE 组较对照组 PFB 明显降低,与刘敏等^[2]的试验结果相似。由于 SLE 患者体内形成较多的抗原抗体复合物或聚合的免疫球蛋白均可激活补体,致使补体消耗过多,从而使替代途径增强,PFB 消耗增加,故血液中 PFB 含量降低。并且经过进一步深入研究发现,随着 SLE 患者的病情稳定趋向恢复时,PFB 又逐步恢复到正常水平^[6]。因此,PFB 的检测可作为 SLE 免疫学辅助诊断指标之一,用于疾病严重程度的监测及疗效的判断。

综上所述,SLE 患者血清中免疫球蛋白轻链、PFB 含量变化有一定的规律,采用免疫速率散射比浊法对 SLE 患者的免疫球蛋白轻链、PFB 进行检测,对 SLE 的诊断有重要意义,可为临床治疗提供重要的参考依据。

参考文献

- [1] 邹雄,张利宁. 分子免疫学与临床[M]. 济南:山东省科学

出版社,2001:336-338.

- [2] 刘敏,俞纯山,万建新,等. 系统性红斑狼疮患者血清免疫球蛋白轻链异常表达的分析[J]. 陕西医学检验,1999,14(1):3-4.
- [3] 武建国,王毓三. 血清游离轻链测定中应考虑的问题[J]. 临床检验杂志,2004,22(3):165-167.
- [4] 谭立明,彭卫华,王外梅,等. 免疫球蛋白及轻链检测在多发骨髓瘤诊断中的临床意义[J]. 江西医学院学报,2003,43(4):32-34.
- [5] 王兰兰,张瑞薇,李立新. SLE、RA 患者血清 κ 、 λ 轻链、 κ/λ ratio 测定的实验分析[J]. 华西医学,1995,10(4):396-398.
- [6] 刘敏,万建新,曾智杰,等. SLE 患者血清 B 因子含量及变化分析[J]. 陕西医学检验,1999,14(3):11-12.

(收稿日期:2011-07-10)