

两种药物联合治疗老年晚期结直肠癌的临床研究

陈晓梅(四川省自贡市第一人民医院肿瘤科 643000)

【摘要】 目的 观察国产替吉奥胶囊(S-1)联合奥沙利铂(L-OHP)治疗老年晚期结直肠癌的近期疗效和不良反应。**方法** 29 例老年晚期结直肠癌患者采用 L-OHP(130 mg/m^2 静脉滴注 2 h,d1);S-1(40 mg/m^2 ,2 次/天,1~14 d),21 d 为 1 个周期。至少完成 2 个周期后评价疗效及不良反应。**结果** 29 例患者均可评价疗效,完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)13 例,稳定(SD)12 例,进展(PD)3 例,有效率(CR+PR)48.3%,疾病控制率(CR+PR+SD)89.7%。总生存时间(OS)为 6~21 个月,随访 1 年生存 17 例(58.6%)。主要不良反应为消化道反应、骨髓抑制、周围神经毒性等,无治疗相关性死亡。**结论** S-1 联合 L-OHP 治疗老年晚期结直肠癌的疗效好,不良反应较轻,值得临床推广。

【关键词】 替吉奥胶囊; 奥沙利铂; 老年; 晚期结直肠癌; 化学治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.04.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)04-0392-02

The clinical study of combined treatment of two drugs for elderly patients with advanced colorectal cancer CHEN Xiao-mei(Department of Oncology, the First People's Hospital of Zigong City, Sichuan 643000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and adverse drug reaction of compound Tegafur capsule(S-1) plus oxaliplatin(L-OHP) for elderly patients with advanced colorectal cancer. **Methods** 29 elderly patients with advanced colorectal cancer were enrolled in this study. The chemotherapy regimen consisted of L-OHP(130 mg/m^2 , intravenous infusion for two hours,d1) and S-1(40 mg/m^2 , twice every day,1-14 d),21 days a course,and the effect was assessed after no less than 2 cycles of treatment. **Results** All 29 patients were assessable for treatment effect and adverse drug reaction. Of 29 cases,there was CR in one case,PR in 13 cases,SD in 12 cases and PD in 3 cases,with all overall response rate(CR+PR) was 48.3%,and the disease control rate(CR+PR+SD)was 89.7%;The overall survival time was 6-21 months,and one-year survival rate was 58.6%. The main adverse drug reaction were gastrointestinal reactions,bone marrow depression and peripheral nerve toxicity. There was no treatment-related death. **Conclusion** The combined treatment of S-1 and L-OHP for elderly patients with advanced colorectal cancer has better efficacy and acceptable adverse drug reaction. This method is worthy to be promoted clinically.

【Key words】 compound Tegafur capsule; oxaliplatin; elderly patient; advanced colorectal cancer; chemotherapy

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发生率仅次于胃癌和食道癌。全球结直肠癌的发病率和病死率一直呈上升趋势,2007 年发病人数达 120 万例,比 1980 年增加了 109.8%,年平均增加 4%;1990~2007 年间,病死率增加达 44%,年平均增加 2.6%。随着生活水平的提高,我国的结直肠癌也由低发趋向于高发,发病率居恶性肿瘤的第 4 位,男性多于女性,但发展趋势是女性增加速度较快,发病年龄近年也出现老龄化趋向,随年龄增长而增加。该病确诊时有 1/3 属于晚期,而且约 1/2 患者在手术、放疗后 5 年内会发生复发或转移^[1],因此化疗在治疗晚期结直肠癌中占有十分重要地位。而老年患者对常规化疗的耐受性较低,部分患者往往因无法耐受不良反应而中断治疗^[2],目前的临床试验对老年病例的研究不足,使得老年患者的化疗作用不确定。替吉奥胶囊(S-1)是一种新型氟尿嘧啶类口服抗癌药物,具有用药方便,疗效较好,毒性较低等特点;奥沙利铂是第三代铂类抗癌药,与顺铂相比,不良反应较轻,主要不良反应为蓄积性神经毒性^[3]。本科将 2010 年 9 月至 2011 年 9 月期间收治的老年晚期结直肠癌患者,应用 S-1 联合奥沙利铂(L-OHP)进行治疗,取得了较好的近期疗效,现将临床研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 9 月至 2011 年 9 月期间本科收

治的老年晚期结直肠癌患者 29 例,其中男 17 例,女 12 例,年龄 60~83 岁,平均年龄 68.3 岁。入选标准:(1)有明确的病理组织学诊断;(2)有 CT 或 MRI 等检查可评价的病灶;(3)KPS 评分大于或等于 60 分,预计生存期大于或等于 3 个月。本组患者包括直肠癌 12 例,结肠癌 17 例,初治 8 例晚期肿瘤患者因缺乏手术适应证而未行手术治疗,其余 21 例均为肿瘤根治术后复发或转移的患者,曾接受其他方案化疗但化疗结束 2 个月以上。29 例患者中,伴有肝转移的 13 例,肺转移 8 例,腹腔或盆腔淋巴结转移 9 例,骨转移 3 例,脑转移 2 例。治疗前查血常规、肝肾功能、心电图等均正常。

1.2 方法 所有患者均采用 L-OHP(江苏恒瑞医药股份有限公司生产) 130 mg/m^2 静脉滴注 2 h,d1;S-1(鲁南制药集团山东新时代药业有限公司生产) 40 mg/m^2 bid,餐后,1~14 d,21 d 为 1 个周期,2 个周期后评价疗效。化疗期间给予格拉司琼止吐;西咪替丁抑酸;复方二氯醋酸二异丙胺保肝;参麦注射液减轻化疗反应;及碱化尿液、水化等对症支持治疗。化疗期间嘱患者注意保暖,避免四肢皮肤接触冷水,忌冷食冷饮及进食含铝的食物。化疗后每周复查血常规至少 2 次,每周化疗前复查肝肾功能。

1.3 疗效评价 按 WHO 疗效评定的标准分为^[4]:完全缓解(CR),部分缓解(PR),好转(MR),稳定(SD)和病变进展

(PD),以 CR+PR 计算总有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。总生存时间(OS)为从本次治疗方案开始时到末次随诊的时间或患者死亡的时间。

L-OHP 的剂量限制性毒性反应是神经系统毒性反应,毒性分级参照 WHO 化疗药不良反应分级标准,分为 0~Ⅳ度:0 度无感觉异常或/和感觉迟钝;Ⅰ度为(遇冷引起)短时间肢体末端感觉障碍或/和感觉异常,伴或不伴有痛性痉挛,症状不超过 1 周;Ⅱ度为感觉异常或/和感觉迟钝在化疗间歇期持续存在,症状不超过 3 周;Ⅲ度为感觉异常或/和感觉迟钝在化疗间歇期持续存在,症状超过 3 周;Ⅳ度为感觉异常或/和感觉迟钝导致一定的功能障碍。

2 结 果

2.1 近期疗效 本组研究 29 例患者均可评价疗效,总共完成 92 个周期化疗,最短 2 周期,最长 7 个周期,平均 3.6 个周期。CR 1 例(3.5%),PR 13 例(44.8%),SD 12 例(41.4%),PD 3 例(10.3%),RR 为 48.3%(14/29),DCR 为 89.7%(26/29)。OS 为 6~21 个月,随访 1 年生存 17 例(58.6%)。

2.2 不良反应 主要的不良反应为消化道反应包括恶心、呕吐,腹泻,口腔黏膜炎;周围神经毒性表现为对冷刺激敏感,表现为指、趾端及口周、鼻尖等处麻木;骨髓抑制主要表现为白细胞、血小板下降,偶见肝功能异常。各项不良反应均在第一周期化疗后即可出现,与药量及周期数无累积关系,均不超过Ⅱ度,化疗间歇期患者可逐渐恢复正常,未出现治疗相关性死亡,见表 1。

表 1 S-1 联合 L-OHP 治疗老年晚期结直肠癌患者的不良反应[n(%)]

毒性反应	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	合计
恶心、呕吐	8(27.6)	6(20.7)	0(0.0)	0(0.0)	14(48.3)
腹泻	7(24.1)	3(10.3)	1(3.5)	0(0.0)	11(37.9)
口腔黏膜炎	5(17.2)	2(6.9)	0(0.0)	0(0.0)	7(24.1)
肝功能异常	3(10.3)	1(3.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(13.8)
神经毒性	9(31.1)	7(24.1)	0(0.0)	0(0.0)	16(55.2)
白细胞减少	10(34.5)	3(10.3)	1(3.5)	0(0.0)	14(48.3)
血小板减少	5(17.2)	2(6.9)	1(3.5)	0(0.0)	8(27.6)

3 讨 论

晚期大肠癌主要采用以化疗为主的综合治疗,但既往晚期大肠癌的化疗疗效较差,笔者曾经用 50 余种药物对大肠癌进行了试用,多数药物疗效均不理想,公认有效的药物主要为氟尿嘧啶。随着 L-OHP、伊立替康等新药的问世,晚期大肠癌的近期有效率和生存率也得到了显著的提高。有研究表明^[5],较最佳支持治疗(BSC)而言,化疗可以显著改善患者的生存质量,延长生存期,中位存活期可达 7.5~12 个月。

S-1 是一种新型氟尿嘧啶类口服抗癌药,最早在日本研发上市,1999 年被批准用来治疗晚期胃癌,2003 年被批准用来治疗结直肠癌。国外临床研究表明替吉奥单药治疗结直肠癌的总有效率达到 36.5%,在日本作为胃肠道肿瘤的一线药已广泛运用于临床^[6-7]。国产 S-1 是鲁南制药集团山东新时代药业有限公司生产的,由抗肿瘤药物替加氟(FT)与两种生化调节剂吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(OXO)按 1:0.4:1 摩尔比组成的复方制剂,其中替加氟为 5-Fu 的前体药物,在体内经肝内酶作用下转化为 5-Fu,其化疗指数为 5-Fu 的 2 倍,毒性仅为 5-Fu 的 1/4~1/7,提高了抗肿瘤活性;吉美嘧啶能够选择

性抑制肝二氢嘧啶脱氢酶(DPD),阻止 5-Fu 在体内的分解代谢,使 5-Fu 在血浆和肿瘤内能够更长时间地保持较高的稳定血药浓度,从而增强了抗肿瘤活性,取得与 5-Fu 持续静脉滴注类似的疗效;奥替拉西钾口服吸收后在胃肠组织中具有很高的分布浓度,可以选择性抑制消化道内的乳清酸磷酸核糖转移酶(ORPT),从而阻止 5-Fu 的磷酸化,减轻其胃肠道的不良反应^[8]。

L-OHP 是继顺铂和卡铂之后的第三代铂类抗肿瘤药物,具有很强的亲脂性,半衰期较短,与其他铂类一样,通过产生烷化结合物作用于 DNA,形成 DNA 链内和链间交联,从而抑制 DNA 的合成和复制,导致细胞死亡。但 L-OHP 的药代动力学特点与顺铂不同,其与 DNA 结合更快,更牢固;且具有更广谱的抗癌活性,与顺铂、卡铂无交叉耐药。其主要不良反应为神经感觉异常,发生率可达 13%,但多为可逆性;无顺铂的肾脏毒性,骨髓抑制反应低于卡铂^[9],胃肠道反应小,不产生心脏毒性和严重听力损害^[10-11]。

L-OHP 破坏 DNA 结构与功能,5-FU 阻碍 DNA 合成,两者无交叉耐药,联合运用可以形成互补抑制肿瘤细胞的协同效果。替吉奥和奥沙利铂联合方案在消化道肿瘤治疗方面的优势已被认同,本科采用该联合方案对 29 例期结直肠癌患者进行治疗,患者的床症状明显改善,KPS 评分提高,总有效率为 48.3%(14/29),疾病控制率为 89.7%(26/29)。总生存时间为 6~21 个月,随访 1 年生存率为 58.6%。主要的不良反应表现为消化道反应、神经感觉异常、Ⅰ~Ⅱ度骨髓抑制,肝、肾功能损害小,化疗间歇期均可逐渐恢复正常。以上结果证明国产 S-1 联合 L-OHP 治疗老年晚期结直肠癌疗效肯定,不良反应较低,患者耐受性好,且用药方便,可避免静脉导管的置入,减少住院时间及经费,很好地提高了患者的生活质量,是一种理想的联合化疗方案,值得临床推广。

参考文献

[1] 万德森,陈功. 结直肠癌的流行病学及其危险因素研究近况[J]. 实用癌症杂志,2000,15(2):220-221.

[2] 衣玉丽,熊建萍,孙哲,等. 低剂量 5-Fu 静脉泵入治疗老年晚期胃癌疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(3):94-95.

[3] De Vita F,Orditura M,Matano E,et al. A phase2 study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinicacid(FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients[J]. Br J Cancer,2005,92(9):1644-1649.

[4] Chickpetty SM ,Baswaraj R,Sunil KG. Development of Novel Combined Time and pH-Dependent Based Drug Delivery Systems for Targeting 5-Fluorouracil to the Colon[J]. Curr Drug Deliv,2011,8(5):566-574.

[5] Albert SR, Ervantes A, an de Velde C J, et al. Gastric cancer: epide-miology, pathology and treatment[J]. Ann Oncol,2003,14(suppl2):531-533.

[6] Blum M,Suzuki A,Ajani JA. A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma [J]. Future Oncol,2011,7(6):715-726.

[7] 徐瑞华,邱妙珍. 晚期结直肠癌化疗的研究进展[J]. 癌症,2008,27(6):661-663. (下转第 395 页)

1。

表 1 不同检测系统分别对不同浓度标本测量 3 次的均值					
仪器	标本 1	标本 2	标本 3	标本 4	标本 5
OLYMPUS-5421	0.58	2.09	8.74	57.53	186.1
i-CHROM(血清)	0.5	1.28	7.75	47.80	189.55
i-CHROM(全白)	0.54	1.29	6.64	50.23	188.92

2.2 用 i-CHROM Reader(测定血清均值)与 OLYMPUS-5421(测定血清均值)相比 CRP 不同检测系统均值、偏差表(见表 2)。

表 2 不同检测系统对不同血清浓度的均值及偏差			
标本号	OLYMPUS-5421(Y)	i-CHROM(X)	Y-X(偏差)
1	0.58	0.54	0.04
2	2.09	1.29	0.80
3	8.74	6.64	2.10
4	57.53	50.23	7.30
5	186.10	188.92	-2.82

2.3 用 i-CHROM Reader(测定全血均值)与 OLYMPUS-5421(测定血清均值)相比 CRP 不同样本类型在不同检测系统的均值、偏差表(见表 3)。

标本号	OLYMPUS-5421 血清检测值均值 Y	i-CHROM 全血检测值均值 X	Y-X(偏差)
1	0.58	0.54	0.04
2	2.09	1.29	0.80
3	8.74	6.64	2.10
4	57.53	50.23	7.30
5	186.1	188.92	-2.82

(不同检测系统的全血与血清浓度的均值、偏差)最大偏差为 7.30 mg/L。

2.4 用 i-CHROM Reader(测定全血均值)与 i-CHROM(测定血清均值)相比 CRP 同一检测系统均值、偏差表(见表 4)。

标本号	OLYMPUS-5421(Y)	i-CHROM(X)	Y-X(偏差)
1	0.50	0.54	-0.04
2	1.28	1.29	-0.01
3	7.75	6.64	-1.11
4	47.80	50.23	-2.43
5	189.55	188.92	-0.63

(用同一检测系统对全血与血清浓度的均值、偏差)最大偏差为-7.30 mg/L。由以上结果中的数据表和回归分析图可以看出。用 i-CHROM Reader 血清与 OLYMPUS-5421 血清中的 CRP 最大偏差为 9.73 mg/L,k=1.001 9,r=0.995 9,说

明具有良好的可比性,差异无统计学意义。

用 i-CHROM Reader 全血与 OLYMPUS-5421 血清中的 CRP 最大偏差为 7.3 mg/L,k=1.002 2,r=0.997 5,说明具有良好的可比性,差异无统计学意义。

用 i-CHROM Reader 全血与 i-CHROM Reader 血清中的 CRP 最大偏差为-7.3 mg/L,k=0.999 7,r=0.999 7,说明具有良好的可比性,差异无统计学意义。

比对结果:i-CHROM Reader 检测仪与 OLYMPUS-5421 生化分析仪在检测 CRP 的浓度为 0.5~186.1 mg/L 具有良好的可比性。

3 讨 论

CRP 主要由肝脏合成,受白细胞介素、NTF 等炎症因子的调节。正常情况下每天合成 1~10 mg。在急性炎症时每天可合成 1 g/L^[2]左右。临床上常用来判断感染、外伤、肿瘤、风湿等疾病的诊断及疗效观察,特别是在儿科使用非常广泛;所以为了保障 i-CHROM Reader 的检测质量必须采取以下措施:(1)由于使用的样本不同,需要进行室间的比对;(2)i-CHROM Reader 仪器使用的是抗凝全血样本并且该仪器的室内质量控制主要是配套试剂的芯片技术、没有其他与之相应的质控物进行室内质控。其他生化仪一般使用血清样本,所以完全有必要进行比对验证以确保检测数据的真实性、可靠性及一致性,除了以上所比对外还应建立自己的室内质控,可以选用不同浓度的新鲜血清分装后冷冻做质控品^[3],因为该仪器上测试的血清和全血均具有良好的线性及可比性。凡是新装使用的仪器、经过修理后的仪器、仪器搬动后、室内质控真失控及试剂批号的更改等均必须进行与其他仪器的相互比对(比对方法多选用线性回归)^[4],同样的检验应用不同程序或设备,一般选择与相对较高档次的仪器(此仪器必须具备健全的室内质控和较高级别的室间质评制度、而且校准具有溯源)进行比对;只有这样,才能使不同的仪器、不同的方法检测出能真正反映患者的病理生理变化。

参考文献

[1] 曾照芳,洪秀华. 临床检验仪器[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:268.
[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:590-591.
[3] 申子瑜,李萍. 临床实验室管理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2007:76.
[4] 王新,涂植光. 临床生物化学和生物化学检验[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2006:34.

(收稿日期:2012-06-07)

(上接第 393 页)

[8] Chollet P,Schoffski P,Weigang-Kohler K,et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG) [J]. Eur J Cancer, 2003, 39 (9): 1264.
[9] 贾正飞,仲琴,冯永. 奥沙利铂在治疗晚期胃肠道肿瘤中的应用[J]. 实用肿瘤杂志,2005,19(4):287-289.

[10] 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):872-874.
[11] 茅力平,沈飞. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案治疗老年人胃肠道肿瘤临床观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2007,19(1):32-34.

(收稿日期:2012-07-21 修回日期:2012-10-13)