

· 论 著 ·

改良伊立替康联合替吉奥方案治疗转移性大肠癌的临床价值

严旭东¹, 刘佳², 梁娟¹

(达州职业技术学院附属医院:1. 内科教研室 2. 助产教研室, 四川达州 635000)

摘要:目的 探讨改良伊立替康(CPT-11)联合替吉奥(S-1)方案(IRIS 方案)在转移性大肠癌患者中的应用效果,评价其初步疗效及不良反应。**方法** 选取晚期转移性大肠癌患者 148 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 74 例。观察组给予改良 IRIS 方案进行治疗:即第 1 天 CPT-11 180 mg/m² 静脉滴注,第 3~16 天 S-1 40~60 毫克/次口服,3 周为 1 个疗程。对照组给予常规 IRIS 方案进行治疗:即第 1 天 CPT-11 180 mg/m² 静脉滴注,第 1~14 天 S-1 40~60 毫克/次口服,3 周为 1 个疗程。所有患者均治疗 2~8 个疗程,观察并记录治疗期间出现的不良反应,评价临床疗效。**结果** 观察组近期疗效总有效率(59.5%)略高于对照组(55.4%),但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组 1 年生存率、无进展生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组恶心呕吐、腹泻发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 改良 IRIS 方案治疗转移性大肠癌临床疗效与传统 IRIS 方案相当,但不良反应少,值得临床推广应用。

关键词:伊立替康; 替吉奥; 转移性大肠癌**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.024 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)16-2398-03

Clinical value of modified IRIS regimen in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

YAN Xudong¹, LIU Jia², LIANG Juan¹

(1. Department of Internal Medicine Teaching and Research Section; 2. Department of Midwifery Medicine Teaching and Research Section, the Affiliated Hospital of Dazhou Vocational and Technical College, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficiency of modified IRIS regimen in patients with metastatic colorectal cancer and evaluate its clinical efficacy and adverse reactions. **Methods** A total of 148 patients with advanced metastatic colorectal cancer were divided into observation group and control group randomly, 74 cases in each group. The observation group were given modified IRIS regimen chemotherapy; the 1st day of CPT-11 180 mg/m² vein drop note, the 3-16 days S-1 40-60 mg/oral, 3 weeks as a cycle. Control group was given conventional TIRIS therapy; 1st day of CPT-11 180 mg/m² vein drop note, the day S-1 40-60 mg/oral treatment, 3 weeks as a cycle. All patients were treated with 2-8 cycles, the adverse reactions occurred during treatment were observed and recorded. **Results** The total effective rate of the observation group was slightly higher than that of the control group, but there was no significant difference between the two groups (59.5% vs. 55.4%, $P>0.05$). There was no significant difference in survival rate and progression free survival for one year between the two groups ($P>0.05$). The incidence of nausea and vomiting, diarrhea in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of modified IRIS regimen in treatment of metastatic colorectal cancer is comparable with that of the traditional IRIS regimen, but the adverse reaction is less, and it is worth to be popularized.

Key words: CPT-11; S-1; metastatic colorectal cancer

结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,在我国居肿瘤死亡的第 4 位,严重危害患者生命安全^[1]。早期结直肠癌主要通过手术治疗,具有较高的生存率,但对于晚期复发转移性结直肠癌,大部分患者已丧失手术指征,常采用化疗等手段进行治疗。目前,转移性大肠癌多采用氟尿嘧啶为基础的化疗方案,但氟尿嘧啶需要连续或持续静脉滴注,应用不方便^[2]。替吉奥(S-1)是一种新型的氟尿嘧啶衍生物,具有疗效好、毒性小、应用方便等优点,为转移性大肠癌患者治疗提供了新的选择。近年来有研究指出,改良伊立替康(CPT-11)联合 S-1 方案(IRIS 方案)治疗晚期转移性大肠癌疗效好,可明显提升患者生存率,改善生活质量,但对于剂量、疗效、不良反应等情况各报道未能统一^[3]。本研究选取采用改良 IRIS 方案应用于晚期大肠癌患者的治疗中,取得良好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2014 年 2 月本院收治的晚期转移性大肠癌患者 148 例,采用随机数字表法分为观察组

和对照组,每组各 74 例。观察组男 39 例,女 35 例;年龄 35~78 岁,中位年龄 55 岁;结肠癌 41 例,直肠癌 33 例;病理学类型包括低分化腺癌 38 例,中分化腺癌 18 例,高分化腺癌 18 例;单脏器转移 49 例,多脏器转移 25 例。对照组男 37 例,女 37 例;年龄 34~79 岁,中位年龄 54 岁;结肠癌 44 例,直肠癌 30 例;病理学类型包括低分化腺癌 35 例,中分化腺癌 19 例,高分化腺癌 20 例;单脏器转移 48 例,多脏器转移 26 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有良好的可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)经病理学检查明确诊断;(2)包含一个或多个可经影像学评估测量的病灶;(3)既往未行化疗或一线化疗失败但未应用 CPT-11 或 S-1,若为化疗失败者上次化疗距离入组时间应在 4 周以上;(4)一般情况可,预计生存期在 3 个月以上;(5)血常规、肝肾功能及心电图等常规检查基本正常,无化疗禁忌证;(5)患者及家属签署知情同意书,自愿参与

本研究。

1.2.2 排除标准 (1)同时合并结直肠癌以外的癌症;(2)合并肠梗阻、肠麻痹等严重并发症;(3)合并有难以控制的高血压、糖尿病等慢性疾病;(4)神智或精神异常。

1.3 治疗方法 观察组采用改良 IRIS 方案,疗程第 1 天采用 CPT-11(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H20061276,2006-10-25)180 mg/m²,静脉滴注 90 min;第 3 天开始口服 S-1(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批准文号:国药准字 H20113281,2011-07-18)40~60 毫克/次,每日 2 次,于早饭及晚饭后 1 h 服用,根据患者体表面积调整用药剂量,连续服用 2 周,3 周为 1 个疗程。对照组采用常规 IRIS 方案,即第 1 天 CPT-11 180 mg/m² 静脉滴注,第 1~14 天口服 S-1 40~60 毫克/次,3 周为 1 个疗程。所有患者均治疗 2~8 个疗程,治疗期间给予护肝、止吐、止泻等对症支持治疗。

1.4 疗效评价标准 治疗 2 个疗程后对疗效进行评估,参照国际抗癌联盟实体瘤客观疗效标准分为以下几个层次。完全缓解(CR):肿瘤完全消退持续 4 周以上,无新病灶;部分缓解(PR):肿瘤消退体积达 50%以上,持续 4 周末出现新病灶;稳定(SD):肿瘤两径乘积增加不足 25%或减少低于 50%或无明显改变,未发现新病灶;进展(PD):肿瘤体积增大 25%以上,或出现新病灶。有效率=(CR+PR)/总例数×100%。记录无进展生存期(PFS),即治疗开始至肿瘤进展或患者死亡的时间。粒细胞减少、血红蛋白下降、恶心呕吐、肝肾功能异常等不良反应发生情况采用世界卫生组织毒性标准进行评价^[4]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对所有数据进行统计分析,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,采用 Kaplan-Meier 法对患者远期生存情况进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者近期疗效比较 见表 1。74 例患者经 IRIS 方案治疗 2~8 个疗程后,观察组近期疗效总有效率略高于对照组,但组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.249, P > 0.05$)。

表 1 两组患者近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解合计
观察组	74	7(9.5)	37(50.0)	21(28.4)	9(12.1)	44(59.5)
对照组	74	6(8.1)	35(47.3)	25(33.8)	8(10.8)	41(55.4)

2.2 两组患者不良反应发生情况比较 见表 2。两组患者主要不良反应均为粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝功能受损、恶心、呕吐、腹泻、乏力等。观察组恶心呕吐、腹泻发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余指标虽低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	粒细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能受损	恶心呕吐	腹泻	乏力
观察组	74	13(17.6)	5(6.8)	6(8.1)	6(8.1)	5(6.8)	6(8.1)	5(6.8)
对照组	74	17(23.0)	8(10.8)	8(10.8)	9(12.2)	13(17.6)	16(21.6)	6(8.1)
χ^2		0.655	1.524	1.055	1.547	4.524	5.414	0.678
P		0.458	0.249	0.642	0.654	0.035	0.014	0.654

2.3 随访情况 截止 2015 年 2 月,随访时间 1~3 年。1 年内观察组 9 例、对照组 8 例 PD 患者死亡,其余患者均存活。观

察组 1 年生存率为 87.9%,对照组 1 年生存率为 89.2%。死亡原因为大肠癌多发转移导致恶液质、多脏器功能衰竭。观察组有效病例的 PFS 为 8.2 个月(5.0~17.0 个月),中位生存期为 22.0 个月(8.0~27.0 个月);对照组有效病例的 PFS 为 8.1 个月(5.0~17.0 个月),中位生存期为 21.6 个月(8.0~26.0 个月)。两组患者 1 年生存率、PFS 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

大肠癌在我国属于常见的消化道恶性肿瘤,早期临床症状表现为轻度腹泻、便秘等消化道症状,患者往往不够重视,确诊时往往已为晚期,出现局部或远处转移,无法进行手术治疗。晚期结直肠癌往往采用化疗作为主要治疗手段,氟尿嘧啶是治疗大肠癌的主要药物,其与 CPT-11 或 S-1 联合应用是目前转移性大肠癌的一线治疗方案^[5],已列入美国国立综合癌症网络指南。氟尿嘧啶在临床应用中需要持续静脉滴注,应用不方便,此外,治疗过程中往往会出现静脉炎、血栓形成等并发症,临床应用限制较多。目前,国外已广泛采用口服氟尿嘧啶衍生物的方法取代静脉滴注,在维持临床疗效的基础上降低了药物的不良反应^[5]。

S-1 是一种新型的氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物,是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾按照一定比例配置而成的复方制剂,相对于氟尿嘧啶静脉注射,S-1 口服具有给药便捷的优点,在维持较高血药浓度的同时降低化疗药物的毒副作用。有研究指出,在晚期结直肠癌患者中,S-1 单药治疗的有效率达 39%,且治疗的患者均未出现严重不良反应,耐受良好^[6-7]。

CPT-11 是一种拓扑异构酶 I 抑制剂,其进入人体后,经代谢产生的 7-乙基-10-羟基喜树碱可与肿瘤细胞中的 DNA 拓扑异构酶 I 结合,从而使 DNA 双链断裂,最终使肿瘤细胞死亡^[8]。CTP-11 在人体内的代谢主要依靠羧酸酯酶进行,有研究指出,氟尿嘧啶或其衍生物可能抑制羧酸酯酶的活性,从而影响 CPT-11 的抗肿瘤作用^[9]。因此,本研究采用改良 IRIS 方案,将 CTP-11 和 S-1 采用序贯的方式给药,即在疗程的第 1 天应用 CTP-11,第 3~16 天开始应用 S-1,从而避免 S-1 对 CTP-11 的抑制作用^[10]。本研究中观察组近期疗效总有效率略高于对照组,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两种方案近期疗效相当。远期随访发现,两种方案两组 1 年生存率、PFS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),二者远期疗效也相当。但在不良反应方面,观察组恶心呕吐、腹泻发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本方案还错开了 S-1 和 CTP-11 的给药时间,避免两种药物毒副作用叠加,进一步降低了毒副反应^[11-12]。

综上所述,改良 IRIS 方案治疗转移性大肠癌临床疗效好,可延长患者生存期,提高生存质量,且不良反应少,患者耐受性好,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 郭伟剑. 转移性大肠癌化疗方案的选择[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(7): 555-558.
 [2] 钱维, 陈国昌, 张永镇, 等. 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(1): 79-85.
 [3] 陈慧, 韩建军, 李健, 等. Cox 回归分析肝动脉化疗栓塞对大肠癌肝转移的疗效和预后的影响[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2015, 13(2): 144-147. (下转第 2402 页)

下,血清 PGE2 水平是非常低的;PGE2 的高表达与恶性肿瘤的发生和发展具有高度相关性。国内学者张沿君^[11]认为,PG 在肿瘤的发生和发展中起非常重要的作用,其中 PGE2 最为密切。PGE2 在恶性肿瘤生长过程中作用广泛,除诱导新生血管生成外,还对肿瘤细胞增生、免疫抑制等起重要作用。徐志刚等^[12]认为,肺癌手术切除能有效降低血清 PGE2 水平,从而提高患者免疫功能,降低肿瘤复发的概率。本研究结果与上述结果较为一致,直肠癌切除术后患者 PGE2 水平明显降低,但是不同的麻醉及镇痛方法对 PGE2 水平影响不大。有研究认为,急性疼痛能增加患者 PGE2 及 β -内啡肽的产生,从而抑制自然杀伤细胞的活性,导致体液免疫功能下降。本研究采用不同的麻醉及镇痛方法,其静态痛觉评分组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),相同痛觉刺激下也可能会导致血清 PGE2 水平组间差异不大。

本研究应用不同的麻醉及镇痛方法对直肠癌根治术后患者的 VEGF-C、PGE2 水平进行检测,并对其临床意义进行讨论。探讨不同麻醉及镇痛方法对恶性肿瘤复发及转移的影响,有利于临床麻醉方式的优化,进而提高临床疗效。本研究的不足主要是 VEGF-C、PGE2 水平检测只能间接反映肿瘤复发及转移概率,患者实际的肿瘤复发及转移概率需要大样本、多中心长期研究。

综上所述,不同麻醉及镇痛方法的直肠癌根治术患者术后血清 VEGF-C、PGE2 水平明显降低,这可能与癌灶切除有密切关系。相对于全身麻醉联合硬膜外镇痛,全身麻醉联合患者自控静脉镇痛,全身麻醉联合硬膜外麻醉和镇痛更能降低血清 VEGF-C 水平,有可能减少肿瘤复发及转移概率,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 赵权权,史晓辉,傅传刚,等. 直肠癌新辅助化疗后淋巴结转移危险因素评估及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(9): 1040-1043.
- [2] 宋伟华,李晓勇,周百中. 腹腔镜结直肠癌根治术治疗老年结直肠癌患者的疗效及对胃肠功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6624-6625.
- [3] Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study[J]. Anesthesiology, 2010, 113(3): 570-576.
- [4] 季蒙,陶军,王庆利,等. 不同麻醉方式对直肠癌根治术患者免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 385-387.
- [5] 杨军,郭睿,康安静,等. 一种新的结直肠癌组织学分型、分级-评分方案[J]. 南方医科大学学报, 2014, 14(2): 169-173.
- [6] Lin L, Liu C, Tan H, et al. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis[J]. Br J Anaesth, 2011, 106(6): 814-822.
- [7] 王国武,李超,胡啸玲. 不同浓度七氟醚对人前列腺癌细胞增殖与侵袭能力的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(2): 159-161.
- [8] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(2): 106-115.
- [9] 杨焕东,杨桂莲,张春元,等. 肝癌患者血清血管内皮生长因子和内皮抑素水平的变化及意义[J]. 中国全科医学, 2011, 14(18): 2034-2036.
- [10] 涂亮. 创伤应激对大鼠 Walker-256 移植瘤生长及增殖活性的影响研究[D]. 广州:南方医科大学, 2012.
- [11] 张沿君. mPGES-1 相关结直肠癌变机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(8): 652-655.
- [12] 徐志刚,陈立,吕晓艳,等. 塞来昔布对 Lewis 肺癌细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(1): 58-62.

(收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-04-12)

(上接第 2399 页)

- [4] 张菁茹,王丽丽,高淑文,等. 75 例大肠癌骨转移预后影响因素的回顾性分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(5): 806-807.
- [5] Lewis AL, Holden RR, Chung ST, et al. Feasibility, safety and pharmacokinetic study of hepatic administration of drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) followed by intravenous administration of irinotecan in a porcine model[J]. J Mater Sci Mater Med, 2013, 24(1): 115-127.
- [6] Shaikh IM, Tan KB, Chaudhury A, et al. Liposome co-encapsulation of synergistic combination of irinotecan and doxorubicin for the treatment of intraperitoneally grown ovarian tumor xenograft[J]. J Control Release, 2013, 172(3): 852-861.
- [7] 丁忆远,杨玉琴,鲁立文. 大肠癌转移动物模型研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 921-924.
- [8] 周建红,李桂生,李高峰,等. 伊立替康联合雷替曲塞在晚期结直肠癌二线化疗中的疗效及安全性研究[J]. 中国全

科医学, 2013, 16(5): 555-557.

- [9] Verreault M, Strutt D, Masin D, et al. Irinophore CTM, a lipid-based nanoparticulate formulation of irinotecan, is more effective than free irinotecan when used to treat an orthotopic glioblastoma model [J]. J Control Release, 2012, 158(1): 34-43.
- [10] 曹玉娟,王德林,刘承伟,等. 伊立替康或奥沙利铂联合卡培他滨治疗结直肠癌伴肝转移的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 593-596.
- [11] 汪云超,冯锋,黄普文. 伊立替康联合卡培他滨治疗 5-氟尿嘧啶化疗失败的晚期结直肠癌的效果[J]. 江苏医药, 2013, 39(8): 908-911.
- [12] 邵华,孙威,李岩,等. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂与 FOL-FOX4 方案对晚期胃癌疗效的对比研究[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(6): 1273-1276.

(收稿日期:2017-02-04 修回日期:2017-04-11)