

雷替曲塞联合 L-OHP 与 5-Fu/LV 联合 L-OHP 方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效比较

吴建兵, 王汉姣, 王顺金, 李 凌, 冯 龙

Comparison of Raltitrexed Plus Oxaliplatin and 5-Fluorouracil/Leucovorin Plus Oxaliplatin in Treatment of Advanced Colorectal Carcinoma

WU Jian-bing, WANG Han-jiao, WANG Shun-jin, LI Lin, FENG Long

Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: **Objective** The aim of the study was to assess the effect and security of raltitrexed with oxaliplatin in the treatment of advanced colorectal carcinoma. **Methods** Forty cases of advanced colorectal cancer were divided into two groups, 20 cases in group A were given intravenously raltitrexed 15 min drip with 3 mg/m² on day 1, oxaliplatin 3-hour drip with 130 mg/m² on day 1. The regimen was repeated every 3 weeks was a cycle. 20 cases in group B were given oxaliplatin 130 mg/m² over 3 hours infusion on day 1, leucovorin 200 mg/m² infusion over 2 hours from day 1 to day 5 and 5-fluorouracil 400 mg/m² for 4-6 hours as the same way. The regimen was repeated every 3 weeks was a cycle. Evaluated the data is from the 2 groups. **Results** 19 and 18 patients respectively in groups A and B could be evaluated, RR were 36.8% and 22.2%, Median TTP were 7.8 and 5.0 months respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of raltitrexed plus oxaliplatin is better than 5-fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin.

Key words: Raltitrexed; Oxaliplatin; Advanced colorectal carcinoma

摘要:目的 评价雷替曲塞联合奥沙利铂(L-OHP)治疗晚期大肠癌的疗效和安全性。方法 40例晚期复治大肠癌患者分为两组,A组20例,予雷替曲塞3 mg/m²,d₁静脉注射15 min,奥沙利铂130 mg/m²,d₁静脉滴注3 h,每3周重复1次。B组20例,奥沙利铂130 mg/m²,d₁静脉滴注3 h,甲酰四氢叶酸200 mg/m²,静脉滴注2 h,续以5-Fu 400 mg/m²静脉滴注6~8 h,连用5 d,每3周重复1次,每次计为1治疗周期。结果 A、B两组分别有19例和18例可评价,RR分别为36.8%和22.2%,中位TTP分别为7.8个月和5.0个月,两组结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 雷替曲塞联合L-OHP方案在临床疗效优于5-Fu/LV联合L-OHP方案。

关键词:雷替曲塞;奥沙利铂;晚期结直肠癌

中图分类号:R730.53;R735.3⁺5;R735.3⁺7 文献标识码:A

文章编号:1000-8578(2007)09-0711-03

0 引言

雷替曲塞是一种直接抑制胸苷合酶的新型抗肿瘤药物,与5-Fu相比,具有更好的治疗效果和较轻的毒副作用的特点。奥沙利铂(L-OHP)是第三代铂类化疗药物,对结直肠癌有较为突出的疗效,奥沙利铂与氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸(5-Fu/LV)联合化疗已经成为治疗中晚期结直肠癌的标准化疗方案。本文用奥沙利铂+氟尿嘧啶/亚叶酸钙(5-Fu/LV)标准治疗方案作对照,研究奥沙利铂联合雷替曲塞治疗晚期结直肠癌的疗效,比较与分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

近两年来本科收治的40例晚期结直肠癌患者,均获病理学检查确诊,按随机数字表方法将患者随机分为两组:A组20例,B组20例。基线情况如下:A组:男14例,女6例,年龄44~72岁,中位年龄66.3岁,结肠癌17例,直肠癌3例,初治病例6例,复治病例14例,其中肝转移5例,肺转移3例,腹膜转移4例,淋巴结转移6例,局部复发2例。B组:男12例,女8例,年龄40~76岁,中位年龄63.5岁,结肠癌15例,直肠癌5例,初治病例5例,复治病例15例,其中肝转移6例,肺转移1例,腹膜转移3例,淋巴结转移5例,局部复发4例,骨转移1例。两组病例中复治病例接受过5-Fu/LV联合顺铂

收稿日期:2006-08-15;修回日期:2006-11-08

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院肿瘤科

作者简介:吴建兵(1970-),男,硕士,副教授,硕士,主要从事消化系统肿瘤综合治疗的研究

(PDD)或羟基喜树碱(HCPT)等治疗,但未曾用过奥沙利铂(L-OHP)及雷替曲塞。入组时两组病例PS评分(ECOG) 2,且临床上具有可测量病灶,肝肾功能、外周血象、心电图等检查均无化疗禁忌。

1.2 治疗方案

A 组患者 20 例, L-OHP 130 mg/ m², d₁ 静脉滴注 3 h,雷替曲塞 3 mg/ m², d₁ 静脉注射 15 min。每 3 周重复 1 次。B 组患者 20 例, L-OHP 130 mg/ m², d₁ 静脉滴注 3 h, CF 200 mg/ m², 静脉滴注 2 h,续 5-Fu 375 ~ 425 mg/ m² 静脉滴注 6 ~ 8 h,连用 5 d,每 3 周重复 1 次,每次为 1 治疗周期。所有化疗均按常规行预防呕吐处理,每周结束时复查血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等检查,间歇期每周复查血常规 1 次。

1.3 疗效评价

按 WHO 和 UICC 疗效评定标准分为 CR、PR、SD 和 PD,以 CR + PR 为有效。TTP 为入组治疗开始至疾病进展的时间。所有患者均至少完成 3 周期的治疗,于 3 周期化疗后进行疗效评价,未完成 3 周期化疗患者按出组病例处理,对 CR、PR 和 SD 病例于 4 周期后进行疗效确认,以后每 1 ~ 2 个月随访 1 次,直至病情进展,总结 TTP,本研究中位随访时间为 8 个月。化疗不良反应按 WHO 毒性分级标准评定。

1.4 统计学方法

所有数据用 SPSS 11.5 统计软件处理,采用 COX 回归分析。

2 结果

2.1 临床疗效

A 组有 1 例出组,B 组有 2 例出组,可评价病例 A 组 19 例,B 组 18 例,进期疗效见表 1。A 组客观

有效率为 36.8%,B 组为 22.2%,两组结果比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

疾病进展时间(TTP):A 组 19 例,中位 TTP 7.8 个月(4.2 ~ 26.5 个月),B 组 18 例,中位 TTP 5.0 个月(3.1 ~ 13.0 个月),两组 TTP 比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

表 1 A、B 两组病例进期疗效

组别	n	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
A	19	0	7	9	3	36.8
B	18	0	4	7	7	22.2

2.2 不良反应

A、B 两组不良反应主要为消化道反应和神经毒性,发生率相仿。消化道反应主要表现为恶心、呕吐,A、B 两组发生率分别为 52.6%和 66.7%,粘膜炎 A 组发生率为 5.3%,明显比 B 组 16.7% 偏低。两组神经毒性表现为手足及口唇麻木,末梢神经感觉异常,遇冷刺激后加重,A、B 两组发生率相仿,分别为 47.4%和 44.4%。两组少部分病例发生骨髓抑制,表现为白细胞、血小板减少和贫血,总体 A 组发生率少于 B 组,未出现重度骨髓抑制而延迟化疗进行。A 组脱发的发生率 47.4% 明显比 B 组 88.9% 少,但值得引起重视的是 A 组的肝功能异常发生率为 26.3%,明显高于 B 组的 5.6%,表现为胆红素及转氨酶的轻中度升高,经一般护肝治疗后均恢复正常。所有上述不良反应具体见表 2。

3 讨论

雷替曲塞由英国 Zeneca 公司开发创制,1996 年在英国上市,商品名为 Tomudex,用于治疗中晚期结直肠癌。雷替曲塞是叶酸类似物,直接抑制胸

表 2 A、B 两组病例与治疗相关的不良反应

不良反应	A 组(n=19)						B 组(n=18)					
	0	I	II	III	IV	发生率(%)	0	I	II	III	IV	发生率(%)
恶心、呕吐	9	6	4	0	0	52.6	6	6	4	2	0	66.7
腹泻	16	1	2	0	0	15.8	14	2	2	0	0	22.2
神经毒性	10	8	1	0	0	47.4	10	6	2	0	0	44.4
肝功能异常	13	4	1	0	0	26.3	17	1	0	0	0	5.6
肾功能异常	19	0	0	0	0	0	17	1	0	0	0	5.6
白细胞减少	16	2	1	0	0	15.8	14	2	2	0	0	22.2
血小板减少	19	0	0	0	0	0	17	1	0	0	0	5.6
贫血	16	3	0	0	0	15.8	15	3	0	0	0	16.7
脱发	10	6	3	0	0	47.4	2	15	1	0	0	88.9
粘膜炎	18	1	0	0	0	5.3	15	2	1	0	0	16.7

苷合酶,导致了其与氟尿嘧啶相比具有毒副反应轻,给药方便的特点^[1],体外研究结果表明,雷替曲塞对 HCT-8 结肠癌细胞和 LA1210 细胞生长均具有较强的抑制作用,对晚期结直肠癌患者的缓解作用与氟尿嘧啶联用甲酰四氢叶酸相近,与氟尿嘧啶联用甲酰四氢叶酸相比,雷替曲塞引起的粘膜炎可以降低至最低限度,甚至可避免发生,含雷替曲塞的给药方案疗效确切、简便易行^[2-4]。

奥沙利铂(L-OHP)是继顺铂和卡铂之后的第三代铂类化疗药物,对顺铂耐药的结直肠癌细胞株有明显的抑制作用^[1],与 5-Fu 有协同作用,且对 5-Fu 耐药的患者依旧有效^[5-8]。目前,L-OHP 联合 5-Fu/LV 已成为结直肠癌的标准化疗方案。本文比较了奥沙利铂+雷替曲塞与奥沙利铂+5-Fu/LV 两种不同的给药方案对中晚期结直肠癌的临床疗效和不良反应,发现两组方案的客观有效率分别为 36.8%和 22.2%,两组中位疾病进展时间分别为 7.8 个月和 5.0 个月,两组比较差异均有统计学意义。作为晚期结直肠癌的治疗,这一结果令人鼓舞,且奥沙利铂+雷替曲塞方案在粘膜炎、骨髓抑制等不良反应上亦有相当的优势。因此,本研究认为,奥沙利铂联合雷替曲塞方案治疗中晚期结直肠癌疗效满意,给药十分方便,病人耐受性良好,可能对目前晚期结直肠癌奥沙利铂联合 5-Fu/LV 标准治疗方案提出挑战,值得进一步研究论证。

参考文献:

- [1] Comella P, De Vita F, De Lucia L, et al. Oxaliplatin and raltitrexed combined with leucovorin-modulated 5-fluorouracil i. v. bolus every two weeks: a dose finding study in advanced previously treated colorectal carcinoma[J]. *Annals of Oncology*, 2000, 11(4):461-468.
- [2] Nishisho I, Kikkawa N, Ebata T, et al. A late phase II study of raltitrexed (ZD 1694) in chemotherapy-naive patients with advanced colorectal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2000, 27(1):81-91.
- [3] Aschele C, Baldo C, Sobrero AF, et al. Schedule-dependent synergism between raltitrexed and irinotecan in human colon cancer cells in vitro[J]. *Clin Cancer Res J T*, 1998, 4(5):1323-1330.
- [4] Laudani A, Gebbia V, Leonardi V, et al. Activity and toxicity of oxaliplatin plus raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2):1139-1142.
- [5] Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anti-cancer Drug Screen panel[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 52(12):1855-1865.
- [6] Raymond E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(8):1053.
- [7] Besova NS, Reutova EV, Gorbunova VA, et al. Experience in treating elderly patients with disseminated stomach and colon cancer[J]. *Adv Gerontol J T*, 2003, 11: 121-129.
- [8] Osterlund P, Orpana A, Elomaa I, et al. Raltitrexed treatment promotes systemic inflammatory reaction in patients with colorectal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(6):591-599.

[编辑:贺文;校对:周永红]