

奥沙利铂联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶持续滴注治疗晚期大肠癌的临床观察

张远博,金伟杰(武汉武钢第二职工医院肿瘤科,武汉 430085)

摘要:目的 评价奥沙利铂(L-OHP)联合亚叶酸钙(LV)和氟尿嘧啶(5-FU)方案治疗国人晚期大肠癌的近期疗效和毒性反应。方法 35例晚期胃癌,给予 FOLFOX改良方案,即 L-OHP 130 mg·m⁻²静脉滴注 4 h, LV 200 mg 静脉滴注 2 h, 5-FU 500 mg 于 LV 滴完后静脉推注, 5-FU 2.0 g 持续静脉滴注 46 h, 每 3 周重复。按 WHO 标准评价近期疗效和毒性反应。结果 可评价疗效者 34 例, 获得 PR 16 例(47.1%), SD 15 例(44.1%), PD 3 例(8.8%), 总有效(CR+PR)为 47.1%。主要毒性反应为恶心、呕吐、骨髓抑制及一过性感觉异常, 全组无治疗相关性死亡。结论 L-OHP 联合 LV/5-FU 组成的 FOLFOX 改良方案治疗晚期大肠癌患者有效率较高, 不良反应轻, 可以耐受。

关键词:晚期大肠癌;奥沙利铂;化疗

中图分类号:R916.696

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2007)07-0646-02

Clinical Study on Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with FOLFOX Regimen

ZHANG Yuan-bo, JING Wei-jie(Department of Oncology, Second Hospital of WISCO, Wuhan 430085, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and toxicity of oxaliplatin(L-OHP) in combination with Leucovorin(LV) fluorouracil(5-FU) in the treatment of advanced colorectal cancer. **METHODS** 35 patients with advanced colorectal cancer enrolled. All patients received modified FOLFOX regimen, namely L-OHP 130 mg·m⁻² iv 4 h, LV 200 mg iv 2 h followed by 5-FU 500 mg(bolus) and 5-FU 2.0 g(46 h-continuous infusion) repeated every 3 weeks. The efficacy and toxicity were evaluated according to WHO Standard. **RESULTS** 34 patients might be evaluated for clinical response. PR was observed in 11 patients 47.1% and SD in 15(44.1%) The rest 3 patients(8.8%) got PD. The total response rate(CR+PR) was 47.1%. The most common toxicities were nausea vomiting Suppression of marrow and mild neurosensory abnormality. There was no treatment related death. **CONCLUSION** L-OHP in combination FOLFOX with LV and 5-FU is an effective and well tolerated regimen in the treatment of advanced colorectal cancer with mild toxicity.

KEY WORDS: advanced colorectal cancer; oxaliplatin; chemotherapy

大肠癌是十大常见恶性肿瘤之一,在我国发病率呈逐年上升之势,因早期诊断困难,多数患者治疗效果差。近年来

抗肿瘤药物不断出现,使大肠癌的治疗效果有了进一步的提高,第三代铂类抗癌药物奥沙利铂(L-OHP)被认为是最有希

望的药物之一,单药治疗有效率为 24.3%^[1]。我们采用奥沙 L-OHP联合氟尿密啶(5-FU)及亚叶酸钙(LV)治疗晚期大肠癌 35例取得了较好的近期疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

35例均为我院 2003年 4月至 2005年 8月收治的经病理学证实的晚期结肠癌患者。其中男性 23例,女性 12例,年龄 36~74岁,平均年龄 56岁;其腺癌 30例,黏液癌 4例,印戒细胞癌 1例;TNM分期(UICC)均为 III-IV期,所有患者评分 ≥60分,预计生存期 ≥3个月,1个月内来接受过任何抗肿瘤治疗,有评价的客观指标。

1.2 治疗与观察方法

采用 FOLFOX改良方案,即 L-OHP 130 mg·m⁻² + 5%葡萄糖 500 mL,静脉滴注 4 h, LV 200 mg 静脉滴注 2 h;滴完后立即静脉推注 5-FU 500 mg;继以 5-FU 2.0 g 持续静脉滴注 46 h,采用深静脉置管滴注。考虑到国人与欧美人体质上的差异,且部分病例既往多次化疗,故将 2周重复延长为 3周重复,至少用 2周期后,再进行评价。化疗前常规静脉应用恩丹西酮 8 mg止吐,定期查血常规、肝肾功能、心电图。

1.3 评价标准

近期疗效按 WHO抗肿瘤药物客观疗效标准,分为完全缓解(CR);部分缓解(PR)稳定(SD)及进展(PD);以 CR + PR为有效。毒性反应按 WHO抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准进行评价分为 0~IV级。

2 结果

2.1 临床疗效

全组 35例中化疗 2周期以上且可评价疗效者 34例,另有一例中途放弃继续化疗。治疗后获得 PR 16例(47.1%),SD 5例(44.1%) PD 3例(8.8%),总有效率 47.1%。

2.2 不良反应

主要有恶心、呕吐。发生率为 61.8%(21/34);神经感觉异常,表现为手足麻木,对冷热刺激敏感,发生率为 58.8%(20/34);白细胞下降发生率为 52.9(18/34);经对症处理后 3~4 d均可恢复;血红蛋白下降,血小板下降,黏膜炎及腹泄等均较轻。全组无肝肾功能异常,无治疗相关性死亡。详见表 1。

表 1 不良反应

毒性反应	毒性分组				
	0	I	II	III	IV
恶心呕吐	13	18	2	1	0
神经感觉异常	14	15	5	0	0
白细胞下降	16	15	2	1	0
血小板下降	21	10	3		
血红蛋白下降	23	11	2		
黏膜炎	23	8	3	0	0
腹泄	24	8	2	0	0
脱发	28	6	0	0	

3 讨论

奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后的第三代铂类抗肿瘤药。作用机制与顺铂(PDD)相似,其化学结构与 PDD的差异在于氯基被 1,2-二氨环己烷基(DACH)所代替,故 PDD在 DNA复合体构成和抗瘤谱上大不相同,有着更广泛的抗瘤谱。与 DNA的结合速率比 PDD快 10倍以上,抑制 DNA作用更牢固,有更强的细胞毒作用。临床研究表明:L-OHP对大肠癌细胞株有显著抑制作用,与 5-FU有明显协同作用^[2-3]。其毒性反应一般来说较轻,骨髓抑制轻微,肾毒性小,常规剂量不需水化,恶心呕吐发生率比 PDD少,黏膜炎和腹泄 III、IV度发生率低于 1%。突出的毒性是外围感觉神经异常,当剂量累积达 800 mg·m⁻²时,出现功能障碍者达 10%~15%,但大多为轻中度,停药或对症处理后可恢复较快,患者耐受性好。

LV与 5-FU联合用药的给药方法由 De Cramont等^[4]成功设计出,其主要特点是 LV之后以 5-FU静脉推注与持续输注相结合,即在 LV给药 2h,血中 LV达到峰值时 5-FU推注,两者同步到位,达到最佳生化调节增效作用,后持续输注 5-FU,使其不断作用于肿瘤细胞的 S期,而增强抑制作用。在此基础上推出的 L-OHP联合 LV/5-FU化疗方案被称为 FOLFOX,因其具有互补效应,故在临床上治疗晚期大肠癌显现出了明显优势^[5]。

本组临床观察结果表明,应用 L-OHP联合 LV和 5FU持续静脉滴注 48h,治疗晚期大肠癌,有效率达 47.1%,与国内外研究的结果基本一致,毒性反应主要是恶心、呕吐、神经感觉异常及白细胞下降,但都为轻中度,停药或对症处理后可恢复,患者能耐受。综上所述,FOLFOX方案临床治疗晚期大肠癌有效率高,不良反应轻,值得进一步研究。中远期疗效正在随访中。

参考文献

[1] maindault Gœbel F, de-cramovt A, Louverc, et al. Highdose intensity, oxalipatin added to the simplified bimoneny leucororin and 5-fluvrouacil regimen as seond-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX) [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(8):1000-1005.

[2] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].第 2版.上海:上海医科大学出版社, 2000:611.

[3] BLEIBERG H. Oxalipatin (L-OHP): a new reality in colorectal cancer [J]. Br J cancer, 1998, 77(4):1-3.

[4] De CRAMONT A. KRULIK M, CADY J, et al. Highdose folinic acid and 5-fluorouracil bolus and continuous infusion in advanced colorectal cancer [J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1988, 24: 1499-1503.

[5] 孙燕,管忠霞,黄懋林,等.奥沙利铂单药与氟尿嘧啶-甲酰四氢叶酸联合应用治疗晚期大肠癌 II 期临床应用试验报告 [J]. 癌症, 1999, 18(3): 237-247.

收稿日期: 2007-06-15