

伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌疗效分析

孙翠玲, 胡文军

[摘要] 目的: 评价伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案治疗晚期大肠癌的疗效及不良反应。方法: 第 1 天, 应用伊立替康 150 ~ 180 mg/m² 静脉滴注, 90 min; 氟尿嘧啶 500 mg 静脉推注; 亚叶酸钙 500 mg 静脉滴注, 2 h; 氟尿嘧啶 1 250 ~ 1 500 mg/m² 输液泵持续静脉滴注 44 h, 每 2 周期重复, 至少完成 2 周期。结果: 全组共化疗 73 周期, 20 例化疗者, 19 例可评价疗效, 完全缓解 1 例, 部分缓解 6 例, 疾病稳定 5 例, 进展 7 例。主要不良反应为白细胞减少、迟发性腹泻、恶心、呕吐, 无化疗相关性死亡。结论: 伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案治疗晚期大肠癌疗效好, 毒副反应可以预防、控制, 可以广泛应用于临床。

[关键词] 大肠肿瘤; 伊立替康; 氟尿嘧啶; 亚叶酸钙

[中国图书资料分类号] R 735.34 [文献标识码] A

Efficacy of irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in treatment of patients with advanced colorectal cancer

SUN Cui-ling, HU Wen-jun

(Department of Clinical Oncology, Fuyang First People's Hospital, Fuyang Anhui 236000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects and side effects of irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in treatment of patients with advanced colorectal cancer. **Methods:** Irinotecan 150 - 180 mg/m² intravenous drip (90 min), fluorouracil 500 mg bolus and leucovorin 500 mg intravenous drip (2 h) were administered on day 1; 1 250 - 1 500 mg/m² was injected intravenously for 44 h, at least 2 cycles. **Results:** All the 20 patients received 73 cycles of the chemotherapy, and 19 patients were assessable. Complete remission was observed in 1 case, partial remission in 6 cases, disease stable in 5 cases and disease progress in 7 cases. The main adverse reactions were leucopenia, diarrhea, nausea and vomiting. No chemotherapy related death was noted. **Conclusions:** The combination therapy of irinotecan plus fluorouracil/leucovorin is effective for treatment of patients with advanced colorectal cancer, and the adverse reaction can be obviated or controlled. This therapy can be widely used in clinical application.

[Key words] colorectal neoplasms; irinotecan; fluorouracil; leucovorin

大肠癌是我国常见的十大癌症之一。随着人民生活水平的提高, 饮食结构的改变, 发病率逐年上升, 特别是结肠癌的增长速度迅猛。我国大肠癌根治术后 5 年生存率约 50%, 近一半患者死于复发和转移, 复发和转移大肠癌的主要治疗手段是化疗, 化疗能延长患者的生存期以及改善生活质量^[1]。晚期大肠癌公认的有效化疗药物为氟尿嘧啶及其衍生物。从 20 世纪 90 年代后期, 随着奥沙利铂 (OXA)、伊立替康 (CPT-11) 等新一代细胞毒药物问世以后, 可使中位生存期延长到 20 个月, 目前伊立替康已成为晚期大肠癌的一线治疗药物, 伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案为晚期大肠癌的一线标准方案。2006 年 10 月至 2008 年 12 月, 我科使用伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙双周方案治疗晚期大肠癌 20 例, 本文就其疗效及不良反应作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收治术后辅助化疗 (奥沙利铂或羟基喜树碱 + 氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案) 后局部复发和 (或) 转移的晚期大肠癌患者 20 例, 其中男 15 例, 女 5 例; 年龄 39 ~ 70 岁。包括直肠癌 11 例, 结肠癌 9 例, 均经术后病理组织学证实为腺癌, 并有影像学证实为晚期大肠癌患者, 有可测量病灶, 近 1 个月均未经化疗及放疗。转移部位: 肝脏转移 11 例, 淋巴结转移 8 例, 骨转移 3 例, 肾上腺转移 1 例, 其中多处转移者 14 例。卡氏评分 ≥ 70 , 癌胚抗原 (CEA) 异常者 14 例, 糖类抗原 19-9 (CA19-9) 异常者 11 例, 20 例均无肠道炎症, 亦无腹泻病史、肠梗阻 (包括不完全性肠梗阻病史), 无血常规、肝肾功能异常及心电图异常。预计生存期 > 3 个月。

1.2 治疗方法 伊立替康 (江苏连云港恒瑞制药有限公司产) 150 ~ 180 mg/m² 溶于生理盐水 250 ml 中静脉滴注 90 min, 第 1 天; 亚叶酸钙 500 mg 静脉滴注, 第 1 天, 2 h; 氟尿嘧啶 500 mg 静脉推注, 第 1 天, 氟尿嘧啶 1 250 ~ 1 500 mg/m² 通过输液泵持

[收稿日期] 2009-09-23

[作者单位] 安徽省阜阳市人民医院 肿瘤科, 236000

[作者简介] 孙翠玲 (1974 -), 女, 主治医师。

续静脉滴注 44 h, 双周方案, 用药 2 周期后评价疗效, 用药前预防应用 5-羟色胺受体拮抗剂, 口服甲氧氯普胺 10 mg, 3 次/日止吐, 常规盐酸洛哌丁胺备用, 并嘱避免进食奶制品、粗纤维食物及胡椒、咖啡等。出现大便次数增多或稀便的患者, 立即口服盐酸洛哌丁胺 4 mg, 每 2 h 口服 2 mg, 并根据情况予补液, 直至症状缓解 12 h 停止。治疗后如症状未控制或加重, 盐酸洛哌丁胺应用 48 h 后停用。予补液、监测血常规及抗感染治疗, 据血常规情况应用重组人粒细胞集落刺激因子。

1.3 疗效及毒副反应评价 按实体瘤治疗疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 评价疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)^[2]。有效率 (RR) = CR + PR/可评价疗效患者 × 100%, 监测 CEA、CA19-9 标记, 并评价生活质量。毒副反应按美国国立癌症研究所 (NCI) 抗癌药物毒性反应分度标准为 I ~ IV 度。

2 结果

20 例共完成 73 周期, 完成 6 周期者 6 例, 完成 4 周期者 3 例, 完成 3 周期者 4 例, 完成 2 周期者 6 例, 完成 1 周期者 1 例 (因出现严重迟发性腹泻退出), 可评价疗效者 19 例。

在 19 例可评价疗效的患者中, CR 1 例, PR 6 例, SD 5 例, PD 7 例。总有效率 (CR + PR) 36.84%。14 例 CEA 异常者中有 8 例滴度下降, 11 例 CA19-9 异常者中有 7 例滴度下降, 卡氏评分较化疗前平均提高 10 分。

20 例中, 主要毒副反应为白细胞减少、迟发性腹泻、恶心、呕吐 (见表 1)。

表 1 伊立替康 + 氟尿嘧啶/亚叶酸钙的毒副反应 (n = 20)

分级	白细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	恶心、呕吐	乙酰胆碱能症状	迟发性腹泻	肝功能受损	肾功能受损
I	3	1	2	10	2	5	1	0
II	7	2	0	4	1	2	0	0
III	1	0	0	0	0	1	0	0
IV	0	0	0	0	0	1	0	0
合计	11	3	2	14	3	9	1	0

3 讨论

伊立替康是喜树碱的半合成水溶性衍生物, 是近年来发现的对晚期大肠癌有非常明显治疗作用的化疗药物。储大同^[3]采用周剂量氟尿嘧啶和低剂

量亚叶酸钙联合伊立替康治疗晚期大肠癌, 其有效率为 39%。我们采用伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌 20 例, CR 1 例, PR 6 例, SD 5 例, PD 7 例。总有效率 36.84%。临床观察结果与文献报道相似。

伊立替康最常见的副作用有迟发性腹泻、中性粒细胞减少、乙酰胆碱能症状、恶心、呕吐。迟发性腹泻是指发生于给药后 24 h 出现的腹泻, 是 CPT-11 的主要不良反应, 为剂量限制性毒性反应, 单药治疗严重腹泻的发生率 20% 左右^[4-5]。联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙用药严重腹泻发生率为 30.0% ~ 44.4%。重度迟发性腹泻可能危及生命。伊立替康活性物质 SN-38 在肠道内的浓度及其与肠道上皮接触的时间, 是导致迟发性腹泻的关键, SN-38 引起肠上皮细胞坏死、凋亡, 导致小肠吸收水、电解质障碍及小肠液过度分泌, SN-38 还引起肠上皮细胞释放血栓素 A2 (TXA2), 加上伊立替康治疗后肠道上皮的环氧化酶 (COX-I) 表达增加、前列腺素 E2 (PGE2) 水平增高, 而 TXA2、PGE2 能诱导肠上皮细胞氯离子分泌增加、钠离子吸收下降, 造成腹泻。另外, 肠道菌群在伊立替康所致迟发性腹泻发生过程中起到重要作用。笔者在治疗中有 1 例出现 IV 级迟发性腹泻, 开始为糊状, 3 ~ 4 次/天 (I 级), 给予盐酸洛哌丁胺治疗, 首次 4 mg, 每 2 h 口服 2 mg, 至 48 h 效不佳, 每天稀水便 8 ~ 9 次, 有脱水表现, 停盐酸洛哌丁胺, 化验血常规并行大便检查, 白细胞 II 级减少, 予升白细胞治疗并加用抗生素, 腹泻好转, 逐渐至大便正常, 白细胞恢复, 该患者后中止治疗。目前正在研究通过抑制肠道菌丛、降低细菌 β-葡萄糖醛酸酶活性的方法降低肠道 SN-38 的浓度, 以减轻伊立替康迟发性腹泻的毒性^[6]。

本文结果表明, 伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案治疗晚期大肠癌疗效尚好, 能改善患者生活质量, 毒副反应可以预防、控制, 可以在临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 宋恕平, 刘波. 结直肠癌内科治疗进展 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16 (10): 775 - 776.
- [2] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 152 - 153.
- [3] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 140 - 142.
- [4] 开普拓临床研究协作组. 开普拓治疗大肠癌的临床应用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25 (6): 607 - 609.
- [5] 管忠震, 孙晓非, 冯奉仪, 等. 伊立替康治疗晚期大肠癌的临床研究 [J]. 癌症, 1999, 18 (6): 686 - 688.
- [6] 孙华君. 伊立替康肠毒性预防研究进展 [J]. 世界临床新药, 2005, 26 (5): 286 - 291.