

FOLFOX6 方案中 5-氟尿嘧啶稳态血药浓度 与个体药理差异及毒性相关性研究

章海斌, 王子安

[摘要] **目的:** 检测接受奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) (FOLFOX6) 方案化疗的晚期结直肠癌病人 5-Fu 血药浓度 - 时间曲线下面积 (AUC), 分析 AUC 在降低不良反应发生率, 提高治疗效果方面的相关性。 **方法:** 选取以 FOLFOX6 方案化疗的晚期结直肠癌病人 40 例, 随机分为对照组和观察组, 各 20 例。基于体表面积 (BSA) 给药, 接受 2 个周期化疗。第 1 周期所有病人均以传统的 BSA 给药方式, 第 2 周期开始至化疗结束, 对照组仍采用 BSA 给药方式, 观察组在化疗第 1 周期 5-Fu 静脉泵入 18 ~ 30 h 内采集外周静脉血测 5-Fu 血药浓度, 并根据 5-Fu 的 AUC 调整第 2 周期用药剂量。2 个周期化疗结束后比较 2 组病人出现的不良反应及疗效情况。 **结果:** 2 组 I ~ II 级腹泻、胃肠道反应、黏膜炎发生率及 III ~ IV 级骨髓抑制、胃肠道反应发生率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 I ~ II 级骨髓抑制、手足综合征发生率及 III ~ IV 级腹泻、黏膜炎、手足综合征发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组总体反应率 (60.00%) 高于对照组的 25.00% ($P < 0.05$)。 **结论:** 实时监测接受 FOLFOX6 方案化疗的晚期结直肠癌病人 5-Fu 血药浓度, 并根据 AUC 调整用药剂量, 将有效降低不良反应, 提高治疗效果。

[关键词] 结直肠肿瘤; 血药浓度; 5-氟尿嘧啶

[中图法分类号] R 735.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.05.006

Study on the correlation between 5-Fu steady-state blood concentration in FOLFOX6 scheme, and individual pharmacological difference and toxicity

ZHANG Hai-bin, WANG Zi-an

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the plasma concentration of 5-fluorouracil (5-Fu) and area under time curve (AUC) in FOLFOX6 [oxaliplatin, calcium folinate and 5-Fu] scheme treating advanced colorectal cancer, analyze the correlations between AUC, and reducing the incidence of adverse reaction and improving the therapeutic effect. **Methods:** Forty advanced colorectal cancer patients treated with FOLFOX 6 scheme were randomly divided into the control group and observation group (20 cases each group). Two groups were treated with chemotherapy for two cycles based on body surface area (BSA) administration. The control group was treated with traditional administration mode during two cycles. The observation group was treated with 5-Fu by intravenous infusion for 18 to 30 h in the first cycle, and adjusted dosage of 5-Fu according to the AUC of 5-Fu in the second cycle. The adverse reactions and efficacy between two groups were compared after chemotherapy. **Results:** The differences of the incidence rates of level I to II diarrhea, gastrointestinal reaction, mucositis and level III to IV myelosuppression between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The differences of the incidence rates of level I to II myelosuppression, hand-foot syndrome and level III to IV diarrhea between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The total reaction rate of observation group (60.00%) was higher than the control group (25.00%) ($P < 0.05$). **Conclusions:** Real-time monitoring the 5-Fu blood concentration in advanced colorectal cancer patients treated with FOLFOX6 chemotherapy and adjusting the dose of 5-Fu according to the AUC can effectively reduce the adverse reaction, and improve the therapeutic effect.

[Key words] colorectal neoplasms; plasma-drug concentration; 5-fluorouracil

结直肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 随着环境的变化, 生活节奏的加快以及饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率和死亡率逐年上升, 发病率位居

恶性肿瘤第三位^[1]。全身化疗是治疗晚期结直肠癌的主要方法, 在结直肠癌的综合治疗中有着重要作用。在多种化疗方案中, 奥沙利铂 + 亚叶酸钙 (CF) + 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) (FOLFOX6) 方案被普遍认同为结直肠肿瘤的标准方案。和大多数化疗药物相似, 5-Fu 的剂量通常是基于病人的体表面积 (BSA) (mg/m^2) 计算的。然而, 通过 BSA 给药, 个体药物代谢稳态血药浓度差异高达 30 倍^[2]。临床实验^[2]表明, BSA 和 5-Fu 系统暴露缺乏统计上的相

[收稿日期] 2016-12-31

[基金项目] 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目 (Byyex1541)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 章海斌 (1991 -), 女, 硕士研究生。

[通信作者] 王子安, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授。E-mail: wangzian118@sina.com

关性。病人可因药物暴露偏高而产生不可耐受甚至危及生命的不良反应。研究^[3]显示,5-Fu 药代动力学参数血药浓度-时间曲线下面积(AUC)与药物不良反应相关,对病人进行 AUC 检测,实施 5-Fu 个体化剂量调整可有效控制药物不良反应。本研究将通过观察 40 例接受 FOLFOX6 方案化疗的晚期结直肠癌病人的不良反应发生率与疗效水平,对比基于 BSA 给药与基于 5-Fu 药代动力学参数 AUC 调整给药剂量的病人不良反应与疗效差异性,为临床个体化用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 10 月至 2016 年 6 月我科诊治的晚期结直肠癌病人 40 例,男 22 例,女 18 例;年龄 31~68 岁。入选标准:(1)经肠镜活检组织病理或手术组织病理检查证实为结直肠恶性肿瘤;(2)WHO 功能状态评分 ≤ 2 分;(3)CT 检查提示至少有 1 个可测量病灶。(4)预期存活期 ≥ 3 个月;(5)均接受标准 FOLFOX6 方案化疗,至少完成 4 个周期;(6)化疗前血常规及心、肝、肾功能正常,机体代谢正常;(7)化疗前无特殊影响观察疗效的不良反应;(8)病人依从性良好,自愿受试。40 例病人性别、年龄、肿瘤分期和化疗史等均具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 分组治疗 将 40 例病人分为对照组和观察组,各 20 例,接受 2 个周期的化疗。第 1 周期所有病人均以传统的 BSA 方式给药,第 2 周期开始至化疗结束,对照组仍采用 BSA 给药方式,观察组在化疗第 1 周期检测 5-Fu 血药浓度,并根据 5-Fu 的药理参数 AUC 调整第 2 周期用药剂量。2 个周期化疗结束后观察病人的不良反应及疗效情况。

1.2.2 化疗方案 选择 FOLFOX6 方案:奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注(静滴) 2 h,第 1 天;CF 200 mg/m²,静滴 2 h,第 1、2 天;CF 静滴结束后立即 5-Fu 400 mg/m²,静脉推注(静推),第 1 天;5-Fu 2.4 g/m²,持续微泵静推 46 h,第 1、2 天。此方案每 2 周重复 1 次,2 周期后评价疗效(准确记录滴注开始时间、具体使用药物、用量、滴注结束时间等)。

1.2.3 5-Fu 血药浓度检测及 AUC 计算 准确记录化疗开始时间,于 5-Fu 静脉泵入 18~30 h 内采集外周血 2 mL,血液于 EDTA-K₂ 抗凝采血管中,记录采血时间。采血后 10 min 内在采血管中注入 5-Fu 的稳定剂溶液并混合均匀(全血/稳定剂比例为

20:1)。离心半径 15 cm,3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,4 ℃ 冰箱保存,1 周内完成检测。样本检测采用 My 5-FUTM 试剂盒检测血浆药物浓度。根据标准曲线及待测样本的浊度值(optical density, OD)取得待测样本的血药浓度。5-Fu 药代动力学参数 AUC = 问题血药浓度 × 持续滴注时间(检测所得浓度 × 46 h)。

1.2.4 剂量调整 观察组病人从第 2 周期开始,即根据上一化疗周期 AUC 检测结果对入组病人进行剂量调节,以期病人获得最佳的药物暴露^[4]。调节方法见表 1。

表 1 根据 AUC 调节 5-Fu 剂量的方法

前周期 AUC / (mg · h · L ⁻¹)	剂量调节
>40	减 30%
37~39	减 25%
34~36	减 20%
31~33	减 10%
靶向 20~30	无需调节
17~19	加 10%
14~16	加 20%
11~13	加 25%
8~10	加 30%

1.3 判定标准 (1)不良反应评价:药物不良反应的收集时间贯穿整个治疗期以及结束后 30 d 随访期,不良反应等级依据美国国际癌症研究所(NCI)CTCAE 第 4.0 版中的分级量表进行评估,分为 I~IV 级。(2)近期疗效判定:化疗 2 个周期后评定近期疗效。按照实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(PD)和疾病进展(SD)。总体反应率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2 组不良反应发生情况比较 2 组 I~II 级腹泻、胃肠道反应、黏膜炎发生率及 III~IV 级骨髓抑制、胃肠道反应发生率差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组 I~II 级骨髓抑制、手足综合征发生率及 III~IV 级腹泻、黏膜炎、手足综合征发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

2.2 2 组疗效比较 观察组总体反应率(60.00%),高于对照组的 25.00% ($P < 0.05$)(见

表 3)。

表 2 2 组不良反应发生情况[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	骨髓抑制	腹泻	胃肠道反应	黏膜炎	手足综合征
I ~ II 级						
对照组	20	10(50.00)	13(65.00)	12(60.00)	13(65.00)	8(40.00)
观察组	20	6(30.00)	6(30.00)	5(25.00)	5(25.00)	5(25.00)
χ^2	—	1.67	4.91	5.01	6.47	1.03
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
III ~ IV 级						
对照组	20	9(45.00)	6(30.00)	8(40.00)	7(35.00)	5(25.00)
观察组	20	2(10.00)	1(5.00)	2(10.00)	2(10.00)	2(10.00)
χ^2	—	6.14	2.78	4.80	2.29	0.69
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表 3 2 组疗效比较(*n*)

分组	<i>n</i>	PR	PD	SD	总体反应率/%	<i>u_c</i>	<i>P</i>
观察组	20	5	11	4	25.00		
对照组	20	12	5	3	60.00	5.01	<0.05
合计	40	17	16	7	42.50		

3 讨论

5-Fu 在细胞内转变为 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸甲基化转变为脱氧胸苷酸,从而影响 DNA 的合成。此外,5-Fu 在体内可转化为 5-氟尿嘧啶核苷,以伪代谢产物形式掺入 RNA 中干扰蛋白质的合成。对于初诊即有远处转移或术后复发转移的晚期结直肠癌病人,采用包含 5-Fu 的化疗方案为主要药物的治疗方法^[5]。但 5-Fu 在治疗肿瘤的同时,也会因用量过高产生严重损害消化系统、神经系统、血液系统及黏膜系统的不良反应。

5-Fu 的药理表征与临床效果的统计相关性中 AUC 值是与其毒性最为相关的药理参数^[6]。KIRKWOOD 等^[7]研究证实了 5-Fu 个体药理差异与药理参数 AUC 与毒性之间的统计相关性,并建议对 5-Fu 进行常规监测以降低毒性。法国 GAMELINE 等^[8]课题组一直致力于对接受 5-Fu 化疗的结直肠癌病人的药理参数研究,最早提出 5-Fu 药理参数 AUC 和毒性显著相关性和毒性临界值。研究^[9]结果显示,5-Fu 稳态血药浓度个体差异大,与毒性反应和疗效密切相关,但最佳血药浓度范围难以确定,不同研究者尚未得出完全一致的结论。5-Fu 目前基于 BSA 的给药方式存在着药理学的巨大差异,且

AUC 与 5-Fu 的毒性和疗效显著相关,通过 AUC 能够提高化疗效果,降低化疗毒性。但对于亚洲人群的研究数据相对较少,有待于进一步试验以验证基于药代动力学 AUC 给药方式较传统的基于 BSA 给药方式在降低不良反应提高疗效方面的确定意义^[10]。

本研究结果显示,2 组 I ~ II 级腹泻、胃肠道反应、黏膜炎发生率及 III ~ IV 级骨髓抑制、胃肠道反应发生率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明基于 5-Fu 的 AUC 调整 5-Fu 剂量较传统 BSA 给药方法不良反应发生率低,病人耐受性好;观察组总体反应率高于对照组,说明 5-Fu 稳态血药浓度与化疗疗效相关,基于 5-Fu 的 AUC 调整 5-Fu 剂量较传统 BSA 给药方法可获得较好近期疗效,降低不良反应。但能够在降低不良反应的同时获得最好治疗效果的 5-Fu 最佳稳态血药浓度范围,还需要进一步多中心、大样本的临床研究。

[参 考 文 献]

- [1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):305.
- [2] 宋卫峰,王雷,蔡讯,等. 晚期结直肠癌病人氟尿嘧啶剂量与血药浓度和生存的关系[J]. 肿瘤,2013,33(9):820.
- [3] SAAM J, CRICHFIELD GC, HAMILTON SA, *et al.* Body surface areabased dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens [J]. Clin Colorectal Cancer,2011,10(3):203.
- [4] KALDATE RR, HAREGEWOIN A, GRIER CE, *et al.* Modeling the 5-FU area under the curve cersus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6 [J]. Oncologist,2012,17(3):296.
- [5] 刘杨. 奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期大肠癌疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(10):1035.
- [6] UNDEVIA SD, GOMEZ-ABUIN G, RATAIN MJ, *et al.* Pharmacokinetic variability of anticancer agents [J]. Nature Rev Cancer,2005,5(6):447.
- [7] KIRKWOOD JM, ENSMINGER W, ROSOWSKY A, *et al.* Comparison of pharmacokinetics of 5-fluorouracil and 5-fluorouracil concurrent thymidine infusions in a Phase I trial [J]. Cancer Res,1980,40(1):107.
- [8] GAMELIN E, DELVA R, JACOB J, *et al.* Individual 5-fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008,26(13):2099.
- [9] 张红雨,赵春临,叶延伟. 氟尿嘧啶血药浓度监测对于结直肠癌病人化疗疗效的研究进展 [J]. 河南医学研究,2016,25(2):260.
- [10] 智玲玲,李智英. 奥沙利铂联合 5-FU/亚叶酸钙改良时辰化疗治疗晚期结直肠癌疗效观察 [J]. 医药论坛,2014,35(1):61.

(本文编辑 刘畅)