

草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗进展期结直肠癌的比较

孙元珏, 赵晖, 郭跃武, 林峰, 蔡讯, 唐晓春, 汤丽娜, 姚阳

孙元珏, 赵晖, 郭跃武, 林峰, 蔡讯, 唐晓春, 汤丽娜, 姚阳, 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科 上海市 200233
孙元珏, 1998年上海医科大学本科毕业, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的内科治疗研究。
通讯作者: 姚阳, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科. yangyao_6@hotmail.com
电话: 021-64369181-8850
收稿日期: 2006-03-09 接受日期: 2006-04-30

Clinical study on combined chemotherapy of oxaliplatin or hydroxycamptothecine plus 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer

Yuan-Jue Sun, Hui Zhao, Yao-Wu Guo, Feng Lin, Xun Cai, Xiao-Chun Tang, Li-Na Tang, Yang Yao

Yuan-Jue Sun, Hui Zhao, Yao-Wu Guo, Feng Lin, Xun Cai, Xiao-Chun Tang, Li-Na Tang, Yang Yao, Department of Medical Oncology, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Correspondence to: Dr. Yang Yao, Department of Medical Oncology, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China. yangyao_6@hotmail.com
Received: 2006-03-09 Accepted: 2006-04-30

Abstract

AIM: To evaluate the short-time efficacy, side effects, survival of combined chemotherapy of oxaliplatin or hydroxycamptothecine plus 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer.

METHODS: Sixty patients with advanced colorectal cancer confirmed by pathology were included in this study. The patients in group A ($n = 40$) received oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin, and those in group B ($n = 20$) were treated with hydroxycamptothecine plus 5-fluorouracil and leucovorin. Both regimens had 21-day cycle, i.e., the treatment was repeated once every 3 wk and the side effects were evaluated. The efficacy was estimated two or three cycles after chemotherapy.

RESULTS: The efficacy rates were 30.0% (12/40) and 25.0% (5/20) in group A and B, respectively,

and there was no significant difference between them ($\chi^2 = 0.531, P = 0.811$). The 1-year survival rates (34.09% vs 38.55%, $u = 0.3275, P > 0.05$), median progression-free survival time (6.4 mo vs 7.3 mo, $u = 1.5088, P > 0.05$), and median overall survival time (10.2 mo vs 10.8 mo, $u = 0.3487, P > 0.05$) were not markedly different between group A and B, neither. The major side effects of grade III and IV in both groups were myelosuppression and gastrointestinal reactions, and the incidence rate of diarrhea was significantly higher in group B than that in group A ($\chi^2 = 7.876, P = 0.044$).

CONCLUSION: The efficacy is almost equal between combined chemotherapy of oxaliplatin or hydroxycamptothecine plus 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. Peripheral neuropathy appears more as the former is used, while diarrhea has a higher frequency as the latter is used.

Key Words: Oxaliplatin; Hydroxycamptothecine; 5-fluorouracil; Colorectal cancer

Sun YJ, Zhao H, Guo YW, Lin F, Cai X, Tang XC, Tang LN, Yao Y. Clinical study on combined chemotherapy of oxaliplatin or hydroxycamptothecine plus 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(19):1889-1894

摘要

目的: 比较草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶治疗进展期结直肠癌的近期疗效、不良反应和生存期。

方法: 经病理证实的进展期结直肠癌病例60例, 40例(OLF组)采用草酸铂联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案化疗92个周期, 20例(HLF组)采用羟基喜树碱联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案化疗40个周期, 观察化疗不良反应, 2-3周期后评价疗效, 随访观察无疾病进展生存期、总生存期, 统计1 a生存率。

结果: OLF和HLF组近期有效率分别为

背景资料

目前, 结直肠癌以FOLFOX或FOLFIRI作为一线化疗方案, 寻找安全、有效、符合我国国情的二线方案是摆在每个临床医师面前的一大课题。羟基喜树碱是我国自主研发的一种有效抗癌药物, 与伊立替康同为拓扑异构酶 I (TOPO I) 抑制剂, 但伊立替康非医保用药, 价格昂贵, 故如何充分发挥羟基喜树碱的作用在我国更有现实意义。拓扑异构酶 I 是抗肿瘤药物作用的新靶点, 文献报道羟基喜树碱对结直肠癌细胞有抗肿瘤活性, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制血管生成, 下调PCNA、上调野生型p53的表达, 其与5-FU合用对结直肠癌细胞有协同抑制作用, 可能会提高结直肠癌化疗疗效。故含羟基喜树碱的化疗方案目前已广泛应用于包括消化道肿瘤在内的许多常见肿瘤的治疗。

■同行评价

本文比较草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶治疗进展期结肠直肠癌的近期疗效、不良反应和生存期,发现OLF和HLF两方案治疗进展期结肠直肠癌疗效相似,前者外周神经毒性较常见,后者腹泻更常见。文中针对铂类药物化疗引起的周围神经毒性提出了自己的预防手段,具有一定的意义。

30.0%(12/40)和25.0%(5/20),无统计学差异($\chi^2 = 0.531, P = 0.811$);中位无疾病进展生存期分别为6.4和7.3 mo,无统计学差异($u = 1.5088, P > 0.05$);中位总生存期分别为10.2和10.8 mo,无统计学差异($u = 0.3487, P > 0.05$);1 a生存率分别为34.09%和38.55%,无统计学差异($u = 0.3275, P > 0.05$)。两组间Ⅲ、Ⅳ度不良反应均以骨髓抑制和消化道反应为主,其中腹泻发生率HLF组高于OLF组,有统计学差异($\chi^2 = 7.876, P = 0.044$)。

结论: OLF和HLF两方案治疗进展期结肠直肠癌疗效相似,前者外周神经毒性较常见,后者腹泻更常见。

关键词: 草酸铂; 羟基喜树碱; 5-氟尿嘧啶; 结肠直肠癌

孙元珏, 赵晖, 郭跃武, 林峰, 蔡讯, 唐晓春, 汤丽娜, 姚阳. 草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗进展期结肠直肠癌的比较. 世界华人消化杂志 2006;14(19):1889-1894
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1889.asp>

0 引言

结肠癌的发病率占欧美国家恶性肿瘤发病率第1-2位,在我国占第4-6位,并呈逐年上升的趋势,约50%患者术后5 a内复发^[1]。对于进展期结肠癌患者,化疗是其延长生存期、缓解并发症最有效的手段。目前,结肠癌以FOLFOX或FOLFIRI作为一线化疗方案,而作为二线方案治疗进展期结肠癌,有效率仅分别为21.1%和14.1%^[2-3]。羟基喜树碱是我国研发的一种有效治疗结肠癌的药物,与伊立替康同为拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOPO I)抑制剂。2002-01/2005-05,我们应用草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙和氟尿嘧啶分别治疗进展期结肠癌40例和20例,对其近期疗效、主要不良反应进行评价,并进行了生存分析,如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病理学检查证实为结肠癌,治疗前血象、肝肾功能及心电图均正常,无心、脑及周围神经系统疾病, KPS评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 mo,入组前1 mo以上未进行任何抗肿瘤治疗的患者60例。OLF组40例,男15例,女25例,年龄36-78(平均55.0,中位55.9)岁。结肠癌25例,直肠癌15例,病理均为腺癌。初治15例,复治25例,初治者确诊时均已出现远处转移,复治者均为手术、辅助化疗后出现病情进展。局部复发11例,远处转移29例,其中肝转移15例,肺转

表 1 OLF和HLF两组病例临床特点比较

临床特点	OLF (n = 40)	HLF (n = 20)
性别		
男	15	9
女	25	11
中位年龄 (岁)	55.00	58.50
结肠癌		
结肠	25	12
直肠	15	8
临床分类		
局部复发	11	6
远处转移	29	14
既往治疗		
初治	15	6
复治	25	14
转移部位		
肝	15	5
肺	8	4
骨	2	-
肾上腺	-	1
盆腔	3	1
后腹膜淋巴结	5	1
肝+肺	-	1
肝+后腹膜淋巴结	-	1
KPS 90	4	3
80	8	5
70	23	8
60	5	4

移8例,骨转移2例,盆腔转移3例,后腹膜淋巴结转移5例(表1)。40例患者治疗前KPS 90分4例,80分8例,70分23例,60分5例。25例复治患者既往接受化疗2-8个周期不等,所有复治病例均接受过以5-FU为基础的化疗,主要有DDP+CF+5-FU方案6例,17周期;Vp-16+DDP+CF+5-FU方案9例,25周期;MMC+DDP+CF+5-FU方案16例,48周期;HCPT+CF+5-FU方案12例,32周期;HCPT+DDP+CF+5-FU方案15例,38周期;FOLFIRI方案9例,23周期。HLF组20例,男9例,女11例,年龄42-77(平均58.5,中位58.5)岁。结肠癌12例,直肠癌8例,病理均为腺癌。初治6例,复治14例。局部复发6例,远处转移14例,其中肝转移5例,肺转移4例,肾上腺、盆腔、后腹膜淋巴结、肝合并肺、肝合并后腹膜淋巴结转移均为1例。20例患者治疗前KPS 90分3例,80分5例,70分8例,60分4例(表1)。14例复治患者既往接受化疗3-9个周期,所有复治病例均接受过以5-FU为基础的化疗,主要有DDP+CF+5-FU方案

4例, 12周期; Vp-16+DDP+CF+5-FU方案3例, 9周期; MMC+DDP+CF+5-FU方案11例, 30周期; FOLFOX方案9例, 24周期. 草酸铂(商品名: 艾恒)由江苏连云港恒瑞医药股份有限公司生产, 羟基喜树碱(商品名: 拓僖)由广东深圳万乐药业有限公司生产, 亚叶酸钙(商品名: 法益宁)由美国辉瑞药厂生产.

1.2 方法 草酸铂130 mg/m²+葡萄糖水500 mL, 滴注2 h, 第1天; 羟基喜树碱6 mg/m²+生理盐水250 mL, 静脉滴注2 h, 第1-4天; 亚叶酸钙300 mg+生理盐水250 mL, 滴注2 h, 第1-5天, 每天1次, 首次于草酸铂后给药; 5-氟尿嘧啶500 mg+生理盐水500 mL, 连续滴注6-8 h, 第1-5天, 每天1次, 每次均于亚叶酸钙后给药. 在使用草酸铂前1 d及当天, 预防性静脉滴注葡萄糖酸钙、硫酸镁各1 g, 以减轻神经毒性. 化疗方案21 d后重复应用, 如前一周期化疗出现III度或以上毒性反应, 下周期草酸铂剂量减至100 mg/m²第1天, 羟基喜树碱和5-氟尿嘧啶化疗时间缩短1 d. 按照WHO实体瘤近期疗效评价标准, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 进展(PD); 按WHO抗肿瘤药物毒性反应(0-IV度)评定不良反应^[4]. 第1周期化疗前1 wk以内及第2周期化疗结束后均行CT检查, 分别测量并记录各病灶的大小, 评价为CR和PR者4 wk后用相同方法确认. 同时进行KPS评分比较, 比较治疗对体力状况的影响, 评定标准为KPS增加≥20分为显著改善, 增加≥10分为改善, 无增减者为稳定, 减少≥10分为减退. 每例每个化疗周期后均评定不良反应.

统计学处理 使用SPSS 13.0统计软件进行分析. 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 近期疗效 OLF组40例患者共化疗92个周期, 28例化疗2周期, 12例化疗3周期后进行疗效评价. 40例患者近期总有效率为30.0%, 初治与复治病例有效率分别为53.3%和16.0%, 疗效比较有统计学差异($\chi^2 = 6.492, P = 0.038$)(表2); 局部复发与远处转移病例有效率分别为54.5%和20.7%, 疗效比较无统计学差异($\chi^2 = 4.401, P = 0.096$)(表2). KPS显著改善5例(12.5%)、改善11例(27.5%)、稳定18例(45.0%)、减退6例(15.0%). 16例患者合并腹痛或/和骨痛, 化疗后疼痛不同程度减轻11例(68.8%); 肠梗阻者7例, 症状改善5例(71.4%), 疗效均维持4 wk以上.

表 2 OLF和HLF两组组内治疗疗效比较

	Total	CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)	χ^2	P
OLF	局部复发	11	0	6	3	2	54.5	4.401 0.096
	远处转移	29	0	6	17	6	20.7	
	初治	15	0	8	6	1	53.3	6.492 0.038
	复治	25	0	4	14	7	16.0	
HLF	局部复发	6	0	1	4	1	16.7	0.553 1.000
	远处转移	14	0	4	8	2	28.6	
	初治	6	0	3	3	0	50.0	2.986 0.263
	复治	14	0	2	9	3	14.3	

表 3 OLF和HLF两组组间治疗疗效比较

	Total	CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)	χ^2	P
总体	OLF	40	0	12	20	8	30.0	0.531 0.811
	HLF	20	0	5	12	3	25.0	
局部复发	OLF	11	0	6	3	2	54.5	2.768 0.432
	HLF	6	0	1	4	1	16.7	
远处转移	OLF	29	0	6	17	6	20.7	0.540 0.822
	HLF	14	0	4	8	2	28.6	
初治	OLF	15	0	8	6	1	53.3	0.682 1.000
	HLF	6	0	3	3	0	50.0	
复治	OLF	25	0	4	14	7	16.0	0.352 0.897
	HLF	14	0	2	9	3	14.3	

表 4 OLF和HLF两组KPS变化比较

KPS	总数	显著改善	改善	稳定	减退	χ^2	P
OLF	40	5(12.5)	11(27.5)	18(45.0)	6(15.0)	0.452 0.957	
HLF	20	2(10.0)	5(25.0)	9(45.0)	4(20.0)		

HLF组20例患者共化疗40个周期, 均化疗2周期后进行疗效评价. 20例患者近期总有效率为25.0%, 初治与复治病例有效率分别为50.0%和14.3%, 局部复发与远处转移病例有效率分别为16.7%和28.6%, 疗效比较均无统计学差异(表2). KPS显著改善2例(10.0%)、改善5例(25.0%)、稳定9例(45.0%)、减退4例(20.0%). 11例患者合并腹痛, 化疗后疼痛不同程度减轻7例(63.6%); 肠梗阻者3例, 症状改善2例(66.7%), 疗效均维持4 wk以上. 在总有效率、初治与复治、局部复发与远处转移、KPS改变方面, OLF组和HLF组之间经 χ^2 检验均无统计学差异(表3-4).

2.2 不良反应 OLF组40例患者共进行92个周期化疗, 主要不良反应为骨髓抑制和消化道反应(表5). 出现白细胞下降最早和最迟分别是化疗

表 5 OLF和HLF两组不良反应比较

	OLF (92cycles)						HLF (40cycles)						χ^2	P
	0	I	II	III	IV	III+IV (%)	0	I	II	III	IV	III+IV (%)		
粒细胞减少	31	32	15	8	6	14(23.0)	10	13	9	6	2	8(26.7)	1.520	0.847
贫血	66	16	10	0	0	0(0)	28	8	4	0	0	0(0)	0.170	0.954
血小板下降	79	8	5	0	0	0(0)	32	5	3	0	0	0(0)	0.468	0.798
恶心、呕吐	27	33	20	12	0	12(18.5)	6	18	10	6	0	6(17.6)	0.338	0.977
腹泻	57	16	11	8	0	8(22.9)	12	14	9	5	0	5(17.9)	7.876	0.044
外周神经毒性	73	14	5	0	0	0(0)	0	0	0	0	0	0(0)	-	-

结束后1和5 d, 最低点时间最早出现于化疗结束后3 d, 最迟在10 d, 71.6%的患者白细胞降至最低点时间于化疗结束后8 d. 出现II度及以上骨髓抑制者, 均以予粒细胞集落刺激因子治疗. 恶心、呕吐以I、II度不良反应为主, 出现时间最早和最迟分别是化疗开始当天和4 d. 腹泻最早和最迟分别出现于化疗开始后3 d和8 d. 腹泻患者合并白细胞下降27周期, 占77.1% (27/35), 其中I-II度骨髓抑制15个周期, III-IV度为12个周期. 8个III度腹泻周期中有3个周期(37.5%)合并III度骨髓抑制, 4个周期(50.0%)合并IV度骨髓抑制. 5个和3个化疗周期分别出现了一过性肝或肾功能异常, 19个周期出现周围神经不良反应, 不良反应均为I-II度. HLF 20例患者共化疗40个周期, 主要不良反应也为骨髓抑制和消化道反应(表5). 出现白细胞下降最早和最迟分别是化疗结束后1 d和4 d, 最低点时间最早出现于化疗结束后2 d, 最迟在8 d, 73.4%的患者白细胞降至最低点时间于化疗结束后6 d. 出现II度及以上骨髓抑制者, 均以予粒细胞集落刺激因子治疗. 恶心、呕吐以I、II度不良反应为主, 出现时间最早和最迟分别是化疗开始2 d和6 d. 腹泻最早和最迟分别出现于化疗开始后2 d和10 d. 腹泻患者合并白细胞下降22周期, 占78.6% (22/28), 其中I-II度骨髓抑制13个周期, III-IV度为6个周期. 5个III度腹泻周期中有3个周期(60.0%)合并III度骨髓抑制, 2个周期(40.0%)合并IV度骨髓抑制. 11个和2个化疗周期分别出现了一过性肝或肾功能异常, 无病例出现周围神经毒性反应. OLF和HLF两组病例腹泻发生率分别为38.0%和70.0%, 经 χ^2 检验 $P<0.05$, 有统计学差异, 其他化疗不良反应均无统计学差异(表5).

2.3 生存分析 OLF组40个可评价疗效的病例中, 随访38人, 失访2人; HLF组20个可评价疗效的病

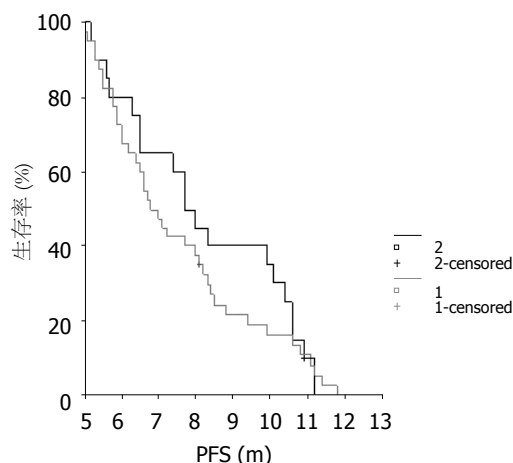


图 1 OLF和HLF两组PFS. 1: OLF组; 2: HLF组.

例中, 随访19人, 失访1人(图1-2). OLF和HLF两组病例PFS, OS经Log-Rank检验(表6), 平均PFS, 中位PFS, 平均OS, 中位OS以及1 a生存率经 u 检验^[5], 均无统计学差异(表7).

3 讨论

L-OHP是第三代铂类药物, 与DNA结合后形成的N-Pt-N结合物可导致DNA立体障碍和扭曲, 从而能更有效地阻止DNA合成和修复, 导致细胞死亡. 与前二代铂类药物相比, L-OHP与DNA结合速率较顺铂快10倍以上, 亦无完全交叉耐药^[6]. L-OHP的剂量与转移性结直肠癌化疗有效率和PFS显著相关^[7]. TOPO I是细胞增殖过程中必不可少的酶, 也是抗肿瘤药物作用的新靶点. 结直肠癌对HCPT原发耐药达32.4%, 并易产生获得性耐药, 可能与肠癌组织中拓扑异构酶高表达有关. HCPT与TOPO I及切口的DNA结合形成三联复合物, 在DNA复制时导致双链断裂, 复制停止. 由于HCPT的作用机制与其他抗肿瘤药物不同, 不易形成交叉耐药, 理论上对耐药的肿瘤细胞有效^[8-9]. 文献报道喜树碱类药

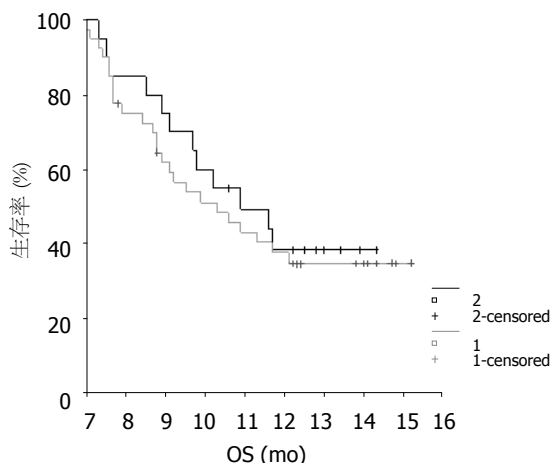


图 2 OLF和HLF两组OS. 1: OLF组; 2: HLF组.

物对结肠直肠癌细胞有抗肿瘤活性^[10], HCPT通过抑制TOPO I 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长^[11], HCPT可抑制血管生成^[12], HCPT通过下调PCNA、上调野生型P53的表达对人肝癌HepG2细胞产生诱导分化作用^[9]. 结肠直肠癌细胞对HCPT单药或与5-FU合用的敏感性与P-糖蛋白表达无明显相关性^[13]. HCPT与5-FU合用对结肠直肠癌细胞有协同抑制作用^[14-15], 可能会提高结肠直肠癌化疗疗效.

目前, Tournigand *et al*^[15-16]用FOLFOX和FOLFRI方案一线治疗结肠直肠癌, 有效率分别为54%和56%, 二线治疗有效率分别为15%和4%, CPT-11治疗失败后FOLFOX是可行的二线化疗方案^[17]. 国内张开芳^[18]用OLF方案治疗30例晚期大肠癌, 总有效率为36.7%, 初复治病例有效率分别为45.5%和31.6%. 陆建伟 *et al*^[19]用HLF方案治疗晚期大肠癌有效率为36.8%. 杨家梅 *et al*^[20]对21例用5-FU/CF方案化疗疗效未达到PR的病例加用HCPT后, 有效率仍有14%. 赵雷 *et al*^[21]用OLF和HLF方案各治疗30例晚期大肠癌, 总有效率分别为36.7%和13.3%, 差异有统计学意义. 我们应用OLF和HLF方案分别治疗40和20例进展期结肠直肠癌病例, 总有效率分别为30.0%和25.0%, 与上述报道相比, OLF方案疗效略低, HLF方案疗效较好, 二组总有效率以及初复治有效率均相似, 差异无统计学意义. 我们分析上述差异可能与同种药物选择的生产厂家以及初复治患者所占比例不同, 部分存在多器官转移等因素有关. 两化疗方案总体疗效和生存期相似, 均无统计学差异. 此外, 两化疗方案对KPS和晚期大肠癌临床症状、并发症的改善均有帮助, 提高了患者的生活质量. 两组病例主

表 6 OLF和HLF两组PFS、OS Log-Rank检验比较

生存期	组别	范围	Log-Rank Test	P
PFS (m)	OLF	4.6-11.4	0.533	0.465
	HLF	4.8-10.8		
OS (m)	OLF	6.9-15.1	0.250	0.615
	HLF	7.2-14.2		

表 7 OLF和HLF两组PFS、OS ν 检验比较

生存期		OLF	HLF	ν	P
PFS (m)	平均	7.1	7.9	1.2248	>0.05
	95%CI	6.5-7.8	6.9-8.8		
	中位	6.4	7.3	1.5088	>0.05
OS (m)	平均	11.0	11.2	0.2561	>0.05
	95%CI	10.0-12.1	10.1-12.4		
	中位	10.2	10.8	0.3487	>0.05
1 a生存率		34.09%	38.55%	0.3275	>0.05

要不良反应是血液学毒性和胃肠道反应. OLF组白细胞数下降发生率为66.3% (61/92周期), 其中III-IV度下降占23.0% (14/61周期); 恶心、呕吐发生率为70.7% (65/92周期), 其中III-IV度不良反应占18.5% (12/65周期); 腹泻发生率38.0% (35/92周期), 其中III-IV度不良反应占22.9% (8/35周期), 均高于赵雷 *et al*^[21]报道的结果; 外周神经毒性发生率20.7% (19/92周期), 无III-IV度不良反应, 低于张开芳^[18]和赵雷 *et al*^[21]报道的结果, 可能与我们在使用草酸铂前1 d及当天, 预防性静脉滴注葡萄糖酸钙、硫酸镁各1 g, 以减轻神经毒性有关^[22]. HLF组白细胞数下降发生率为75.0% (30/40周期), 其中III-IV度下降占26.7% (8/30周期); 恶心、呕吐发生率为85.0% (34/40周期), 其中III-IV度不良反应占17.6% (6/34周期); 腹泻发生率70.0% (28/40周期), 其中III-IV度不良反应占17.9% (5/28周期), 均高于杨家梅 *et al*^[20]和赵雷 *et al*^[21]报道的结果, 无外周神经毒性发生. 我们分析可能与我们选用的HCPT为粉针剂, 纯度较水针剂高, 其单位标示量中所含HCPT较高有关^[23]. 两组病例白细胞下降最低点出现在化疗后2-10 d, 我们建议对基础血象偏低、年龄偏大、前一化疗周期出现II度及II度以上白细胞下降的患者, 化疗结束后1 d开始隔日复查血象, 若发现白细胞出现下降趋势, 应及

时予G-CSF升白治疗. 如化疗期间出现腹泻, 便秘每日超过3次, 应暂停化疗, 难以控制的Ⅲ度及以上腹泻应终止化疗, 及时采取止泻、抗感染、防治水、电解质和酸碱平衡紊乱治疗. 应该注意的是, 两组出现腹泻病例中合并骨髓抑制率均大于70.0%, 腹泻的原因虽与肠黏膜受损有关, 但是重度白细胞下降常常紧随其后. 我们建议一旦出现Ⅲ度及以上腹泻, 除采用常规治疗措施外, 年老体弱患者可预防性应用G-CSF.

总之, OLF和HLF两方案对进展期结直肠癌疗效肯定, 疗效无统计学差异, 并有助于改善患者的生活质量. 可作为含DDP, 5-FU, MMC, Vp-16等药物的联合方案化疗失败的二线补救治疗措施, 也可分别选作FOLFIRI和FOLFOX方案化疗后疾病进展的后续治疗. OLF方案外周神经毒性较常见, 预防性补充钙、镁后未见严重不良反应, HLF方案腹泻更常见, 血液学毒性二者相似. 严格掌握化疗适应证, 积极防治化疗后骨髓抑制和腹泻是保证医疗安全的关键.

4 参考文献

- 1 姚阳. 恶性肿瘤的诊断与综合治疗. 上海: 复旦大学出版社. 2005: 316
- 2 Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-2069
- 3 Rougier P, Lepille D, Bennouna J, Marre A, Ducreux M, Mignot L, Hua A, Mery-Mignard D. Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1558-1567
- 4 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
- 5 项永兵. 肿瘤登记资料的统计分析. 中国肿瘤 2001; 10: 255-257
- 6 O'Dwyer PJ, Johnson SW. Current status of oxaliplatin in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 78-87
- 7 Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M, Molitor JL, Artru P, Izrael V, Krulik M. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). *Ann Oncol* 2000; 11: 1477-1483
- 8 Zhang R, Li Y, Cai Q, Liu T, Sun H, Chambless B. Preclinical pharmacology of the natural product anticancer agent 10-hydroxycamptothecin, an inhibitor of topoisomerase I. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41: 257-267
- 9 Zhang XW, Jiang JF, Xu B. Differentiation-inducing action of 10-hydroxycamptothecin on human hepatoma Hep G2 cells. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 364-368
- 10 Driver RW, Yang LX. Synthesis and pharmacology of new camptothecin drugs. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 425-439
- 11 Cho YS, Cho-Chung YS. Antisense protein kinase A R1alpha acts synergistically with hydroxycamptothecin to inhibit growth and induce apoptosis in human cancer cells: molecular basis for combinatorial therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1171-1178
- 12 Xiao D, Tan W, Li M, Ding J. Antiangiogenic potential of 10-hydroxycamptothecin. *Life Sci* 2001; 69: 1619-1628
- 13 刘细平, 王严庆, 汤为学. 大肠癌对顺铂、5-氟尿嘧啶、羟基喜树碱的敏感性与P-糖蛋白表达的研究. 重庆医学 2003; 32: 152-154
- 14 刘健, 胥彬. 羟基喜树碱类药物作用机制及在合并治疗中机理的研究. 中国肿瘤临床 1998; 25: 389-392
- 15 Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, Andre T, Lledo G, Flesch M, Ganem G, Landi B, Colin P, Denet C, Mery-Mignard D, Risse ML, Buyse M, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX Versus FOLFOX Followed by FOLFIRI in Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Final Results of a Phase III Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 124a
- 16 Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesch M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237
- 17 Park SH, Sung JY, Han SH, Baek JH, Oh JH, Bang SM, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (FOLFOX-4) combination chemotherapy as second-line treatment in advanced colorectal cancer patients with irinotecan failure: a Korean single-center experience. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 531-535
- 18 张开芳. 草酸铂联合亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶治疗晚期大肠癌30例临床观察. 河南肿瘤学杂志 2003; 16: 436-437
- 19 陆建伟, 黄富麟, 郑秀立, 冯继峰. 含羟基喜树碱联合治疗方案治疗晚期胃肠道癌临床观察. 中国肿瘤临床 1998; 25: 232-235
- 20 杨家梅, 李苏宜, 李英昭, 李海峰, 刘萍. 难治性晚期大肠癌加用羟基喜树碱治疗21例疗效及毒性分析. 中国肿瘤临床 1999; 26: 853-855
- 21 赵雷, 钟立松, 陈兆红. 以奥沙利铂和以羟基喜树碱为主方案治疗晚期大肠癌的疗效观察. 华西医学 2003; 18: 551
- 22 杨润祥, 马飞. 奥沙利铂的神经毒性及其防治. 中国医学文摘·肿瘤学 2005; 19: 248-249
- 23 黄慧强, 姜文奇, 胡晓桦, 林旭滨, 刘魁凤, 李宇红, 林忠, 申维玺, 陈强, 何友兼, 管志震. 羟基喜树碱冻干粉针(拓僮)单药治疗晚期恶性肿瘤临床研究的初步报告. 癌症 2003; 22: 1334-1338

电编 张敏 编辑 潘伯荣