

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.021

# 沙利度胺联合方案治疗晚期结直肠癌临床观察

张 强

## Thalidomide-based Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer

ZHANG Qiang

Department of Medical Oncology, The Fifth People Hospital of Puyang, He'nan, Puyang 457000, China

**Abstract: Objective** To analyze the efficacy and toxicities of the thalidomide-based chemotherapy on advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 45 patients pathologically confirmed with advanced colorectal cancer were randomly assigned to the treatment and control group. The treatment group (22 patients) was thalidomide combined with capecitabine plus oxaliplatin regimen and control group (23 patients) capecitabine plus oxaliplatin alone. The regimens were administered for more than 2 cycles (every 3 weeks) The research endpoints were progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) as well as disease control rate (DCR). Drug safety and quality of life were also assessed. **Results** The DCR of the treatment group was higher than that of control group (68.2% vs. 43.5%,  $P < 0.05$ ). The PFS and The ORR as well as the quality of life between 2 groups had no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The thalidomide-based chemotherapy on advanced colorectal cancer was well-tolerated and significantly improved the DCR, but PFS and ORR. It is worthy of further research in clinical practice.

**Key words:** Colorectal cancer; Thalidomide; Capecitabine; Oxaliplatin

**摘要:目的** 探讨沙利度胺联合方案治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性。**方法** 45例经病理证实的晚期结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组。治疗组22例接受沙利度胺联合卡培他滨和奥沙利铂治疗,对照组23例仅接受卡培他滨联合奥沙利铂治疗。3周为1周期,至少2周期化疗,评价疗效。研究无进展生存期(PFS)、客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR),并观察安全性及不良反应。**结果** 治疗组DCR为68.2%,而对照组为43.5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PFS、ORR及患者生活质量两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 沙利度胺联合方案治疗晚期结直肠癌可显著提高疾病控制率且耐受性良好,值得临床进一步研究。

**关键词:** 结直肠癌;沙利度胺;卡培他滨;奥沙利铂

**中图分类号:** R735.3+5+7 **文献标识码:** A

## 0 引言

晚期结直肠癌患者,全身化疗在治疗中占有重要地位。目前标准治疗是化疗联合靶向药物治疗。我院自2004年2月至2010年1月运用沙利度胺联合卡培他滨奥沙利铂方案治疗晚期结直肠癌患者45例,明显提高了疾病控制率,且耐受性良好,现分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

45例中男26例,女19例,年龄20~72岁,中位年龄58.3岁。全部病例均经病理证实确诊。至少有1个可测量病灶,均为初治患者,按东部肿瘤协作组

(ECOG)生活质量评分为0~2分,预期寿命超过3月。按区组随机法分为治疗组22例和对照组23例,且两组病例治疗前基线临床特征均具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>,口服,2次/天,d1~14;奥沙利铂50 mg/m<sup>2</sup>,溶解于500 ml葡萄糖液,静脉滴注2~3 h,d1,2,并给予水化及相应支持治疗,3周为1周期,连续治疗2周期以上进行评估,有效且能耐受者,继续化疗至病情进展或出现严重不良反应。治疗组在对照组基础上加沙利度胺200 mg,睡前口服,d1~14,与化疗同步,3周为1周期。

### 1.3 评价标准

近期疗效按2009年实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。客观有效率(ORR) = (CR + PR) / 病例总数 × 100%,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 病例总数 × 100%。按美国国家

收稿日期:2012-09-04;修回日期:2013-04-22

作者单位:457000 河南濮阳,河南省濮阳市第五人民医院肿瘤内科

作者简介:张强(1970-),男,本科,主治医师,主要从事肿瘤内科工作

癌研究所(NCI)制定的不良事件通用术语标准(CTCAE)4.0版评定患者化疗不良反应。生活质量采用 ECOG 评分。

### 1.4 统计学方法

全部数据采用 SPSS 11.5 统计软件处理,临床特征、临床疗效、生活质量和不良反应比较采用  $\chi^2$  检验,生存分析采用 Log rank 法检验差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

45 例患者中位治疗时间 6.5(1~16)月,中位治疗周期 7(2~15)周期,中位随访时间 21.2(10~32)月。治疗组和对照组的 ORR 分别为 36.4% 和 26.1%,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );DCR 分别为 68.2% 和 43.5%,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组中 12 例肝转移伴不可切除的患者有 2 例(16.7%)治疗后行病灶切除术,对照组中 12 例肝转移患者均未能行病灶切除术;PFS 分别为 5.8 月和 5.3 月,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 45 例晚期结直肠癌患者治疗疗效分析

Table 1 The efficacy analyses of 45 patients

Groups	Cases	CR	PR	SD	PFS (month)	ORR (%)	DCR (%)
Control	23	0	6	4	5.3	6(26.1)	10(43.5)
Treatment	22	1	7	7	5.8	8(36.4)	15(68.2)
Total	45	1	13	11		14(31.1)	25(55.6)

Note:CR:complete response;PR:partial response;SD:stable disease;PFS:progression free survival;ORR:overall response rate;DCR:disease control rate

### 2.2 不良反应

两组不良反应最常见为周围神经炎、纳差、乏力、手足综合征,多数可耐受。便秘发生率治疗组(22.7%)显著高于对照组(4.3%),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );其余不良反应差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。全部病例无化疗相关死亡。

表 2 45 例晚期结直肠癌患者治疗不良反应分析

Table 2 The analyses for adverse events of the 45 patients

Groups	Treatment group(%)	Control group(%)	Total (%)
Constipation	1(4.3)	5(22.7)	6(13.3)
Lethargy	1(4.3)	3(13.6)	4(8.9)
Lack of appetite	3(13.0)	1(4.5)	4(8.9)
Lack of power	3(13.0)	1(4.5)	4(8.9)
Hand foot syndrome	2(8.7)	3(13.6)	5(11.1)
Thrombocytopenia	3(13.0)	1(4.5)	4(8.9)
Peripheral neuritis	5(21.7)	4(18.2)	9(20.0)
Neutropenia	5(21.7)	4(18.2)	9(20.0)

### 2.3 生活质量

治疗后生活质量采用 ECOG 评分,两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

结直肠癌在世界上肿瘤死亡率较高,而晚期患者生存率更低。目前标准治疗是化疗联合靶向药物治疗。靶向药物包括肿瘤血管生成抑制剂及表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,但因费用较高不易被接受。沙利度胺具有镇静、消炎、免疫治疗作用,近年发现其具有抗肿瘤血管生成作用成为研究热点<sup>[1-2]</sup>。

XELOX(卡培他滨联合奥沙利铂)方案是目前公认的标准化疗方案之一<sup>[3]</sup>。我院单用 XELOX 的 ORR 为 26.1%,PFS 为 5.3 月,与历史研究接近。不良反应可耐受,依从性好。沙利度胺是一种谷氨酸衍生物,有调节免疫、抗血管生成和抗凋亡效应,并可显著抑制小鼠结直肠癌细胞转移潜能<sup>[4]</sup>。已经证实了在化疗基础上加用沙利度胺可提高血液系统肿瘤有效率,延长 PFS 及 OS<sup>[5]</sup>。国外 Govindarajan<sup>[6]</sup>报道沙利度胺联合其他化疗药物治疗转移性、化疗耐受的结肠癌可提高缓解率。本研究提示 XELOX 方案基础上加用沙利度胺可使病情得到有效控制,延缓疾病进展;在伴有肝转移的患者中可能更有研究价值。

综上所述,沙利度胺联合卡培他滨和奥沙利铂方案治疗晚期结直肠癌耐受性良好,显著提高了疾病控制率,有必要进一步研究论证。

### 参考文献:

- [1] Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, *et al.* Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (12): 2077-84.
- [2] Noman AS, Koide N, Hassan F, *et al.* Thalidomide inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production via down-regulation of MyD88 expression[J]. *Innate Immun*, 2009, 15(1): 33-41.
- [3] Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, *et al.* XELOX(capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (11): 2084-91.
- [4] Liu WM, Henry JY, Meyer B, *et al.* Inhibition of metastatic potential in colorectal carcinoma in vivo and in vitro using immunomodulatory drugs(IMiDs) [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(5): 803-12.
- [5] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, *et al.* Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy [J]. *Blood*, 2000, 96(9): 2943-50.
- [6] Govindarajan R. Irinotecan/thalidomide in metastatic colorectal cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2002, 16(4 Suppl 3): 23-6.