

## 替吉奥胶囊联合伊立替康治疗 晚期结直肠癌的临床观察

颜芳, 孟荣荣, 陈琳, 傅强

(第二军医大学附属长海医院 肿瘤科, 上海, 200433)

**摘要:** 目的 评价替吉奥胶囊联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床疗效及不良反应。方法 选择晚期结直肠癌一线治疗失败并有可评价病灶的患者 54 例, 予以 IRIS 方案(伊立替康, 替吉奥)化疗。评价客观疗效, 并观察不良反应; 观察治疗前后患者生存质量、外周血中自然杀伤(NK)细胞及 T 细胞亚群变化、外周血中血管内皮生长因子(VEGF)水平。结果 全部 54 例患者均可评价疗效, 有效率(RR)20.1%, 疾病控制率(DCR)59.3%, 疾病进展时间(TTP)为 4.8 月。不良反应主要是中性粒细胞减少、腹泻及胆碱能综合征, 无毒性相关死亡病例。54 例患者治疗后生存质量改善率为 87.0%; 治疗后 NK 细胞活性提高、 $CD_4^+ / CD_8^+$  提高、血清 VEGF 水平降低。结论 替吉奥胶囊联合伊立替康治疗晚期结直肠癌疗效较好, 不良反应患者可耐受, 可进一步研究推广。

**关键词:** 晚期结直肠癌; 替吉奥胶囊; 伊立替康; 化疗治疗

中图分类号: R 735.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2013)01-070-03 DOI: 10.7619/jcmp.201301022

## Clinical observation on gimeracil and oteracil porassium capsules combined with irinotecan for advanced colorectal cancer

YAN Fang, MENG Rongrong, CHEN Lin, FU Qiang

(Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai, 200433)

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the clinical effects and adverse reactions of gimeracil and oteracil porassium capsules combined with irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Fifty-four patients failing in the first-line therapy of advanced colorectal cancer and having assessable focus were selected and administered ISIR (irinotecan, S-1) chemotherapy. The objective efficiency was evaluated, and adverse reactions were observed. The quality of life, changes of natural killer (NK) cells and T cell subgroups in peripheral blood as well as the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral blood were observed before and after treatment. **Results** All of the 54 patients could be assessed in the study, in which the response rate (RR) and disease control rate (DCR) were 20.1% and 59.3%, respectively, and time to progression (TTP) was 4.8 months. Adverse reactions mainly included neutropenia, diarrhea and cholinergic syndrome, and there was no toxicity-related dead case. After treatment, the improved rate of quality of life among 54 patients was 87.0%. NK cell viability and  $CD_4^+ / CD_8^+$  increased, whereas the level of VEGF decreased. **Conclusion** Oteracil porassium capsules combined with irinotecan has better therapeutic effects in the treatment of advanced colorectal cancer, and patients with adverse reactions can be tolerable, so this regimen can be further researched and popularized.

**KEY WORDS:** advanced colorectal cancer; gimeracil and oteracil porassium capsules; irinotecan; chemotherapy

收稿日期: 2012-10-23

基金项目: 中国高校医学期刊临床专项资金(11220268)

通信作者: 傅强, Email: fumayc66@163.com

结直肠癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,发病率占第3位,死亡率居各种恶性肿瘤的第2位<sup>[1-3]</sup>。中国结直肠癌的发病率虽然较西方发达国家低,但近年来发病率呈上升趋势,且多数患者在确诊时已发生转移<sup>[4]</sup>。化学治疗仍是晚期结直肠癌的主要治疗手段,以氟尿嘧啶(5-Fu)及其衍生物为基础联合奥沙利铂(LOHP)或伊立替康(CPT-11)的联合化疗方案可显著改善晚期结直肠癌患者的生活质量,延长生存期。2011年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐晚期结直肠癌可采用FOLFOX、FOLFIRI、XELOX等方案互为一、二线治疗,但尚无临床证据证明哪种方案能给患者带来更多的获益。本研究对FOLFOX或XELOX化疗方案失败的晚期结直肠癌患者予以IRIS方案(伊立替康,替吉奥)化疗,疗效较好,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2009年5月—2010年6月本院收治的晚期结直肠癌患者54例。其中男32例,女22例。年龄22~68岁,中位年龄51岁。其中结肠癌23例,直肠癌31例。组织病理类型:低分化腺癌28例,中分化腺癌20例,高分化腺癌6例。主要的转移部位为肝、肺及淋巴结,其中单部位转移19例,多部位转移35例。所有患者符合以下标准:①有明确病理组织学诊断;②有可经影像学评估测量的病灶;③既往接受FOLFOX或XELOX方案化疗失败且未使用伊立替康,化疗失败至本次入组时间至少3周以上;④行为状态(PS)评分为0~1分;⑤心电图、血常规及肝肾功能基本正常,无化疗禁忌症。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法:伊立替康(江苏恒瑞医药公司生产)180 mg/m<sup>2</sup>,第1天,静脉滴注90 min。替吉奥(S-1,鲁南制药集团山东新时代药业有限公司生产)根据体表面积给药,体表面积<1.25 m<sup>2</sup>, S-1 80 mg/d;体表面积1.25~1.5 m<sup>2</sup>, S-1 100 mg/d;体表面积>1.5 m<sup>2</sup>, S-1 120 mg/d。早饭后及晚饭后分2次服用,服药14 d,停药7 d,21 d为1周期。用药至疾病进展或毒性不能耐受,最多完成8周期。化疗过程中予以止吐,保肝等支持治疗。每次化疗前后复查血常规及肝肾功能,若发生3/4级骨髓抑制,立即予以粒细胞

击落刺激因子(G-CSF)等支持治疗;3/4级急性腹泻予以阿托品0.25 mg肌肉注射,延迟性腹泻予以盐酸洛哌丁胺4 mg口服,之后每2 h口服2 mg直至症状缓解12 h停止。若连续2周期出现4级毒副反应,则减量至原剂量的75%;若减量后仍不能耐受,则停药出组。

1.2.2 观察指标:①生存质量评定:根据一般状况评分标准(KPS),评价治疗前后患者生存质量,治疗后较治疗前评分增加10分为提高,减少10分为降低,增加或降低不足10分为稳定,以(升高+稳定)计算生存质量改善率。②免疫功能评定:患者空腹采集静脉血,流式细胞仪检测外周血中自然杀伤(NK)细胞及T细胞亚群变化。③治疗前后,酶联免疫吸附测定(Elisa)法检测患者外周血中血管内皮生长因子(VEGF)水平。④观察疗效及不良反应发生情况。

1.2.3 疗效和不良反应评估:疗效评定根据实体瘤的客观疗效评价(RECIST)标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观有效率(RR)为CR+PR病例占可评价病例的百分数,CR或PR患者需经4周后再证实;疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD病例占可评价病例的百分数。疾病进展时间(TTP)定义为本方案化疗开始至出现疾病进展时间。按毒性评估标准(NCI-CTC)3.0评估不良反应,常见毒副反应分为4级。

## 2 结果

### 2.1 患者治疗前后生存质量、免疫状态、VEGF水平变化情况

54例患者治疗后KPS评分升高36例,稳定11例,下降7例,生存质量改善率为87.0%。治疗前NK细胞活性为(23.8±3.5)%,治疗后提高至(28.2±3.6)%,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );治疗前CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>为(1.36±0.23)%,治疗后提高至(1.59±0.21)%,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗前血清VEGF水平为(188.6±21.3) pg/mL,治疗后降低为(98.4±14.3) pg/mL,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

### 2.2 临床疗效

54例患者最少用药周期为2周期,最多用药周期为8周期,平均每例患者接受化疗4.3周期。所有患者均可评价客观疗效,其中CR 1例

(1.9%), PR10例(18.5%), SD21例(38.9%), PD 22例(40.7%), RR 20.1%, DCR 59.3%, TTP为4.8月。随访至2011年6月,已有42例患者死亡,与肿瘤进展有关。TTP为4.8月。

### 2.3 不良反应

本方案主要的不良反应有骨髓抑制、胆碱能综合征、消化道反应及脱发。骨髓抑制以白细胞总数及中性粒细胞减少最为明显,发生率在55%以上。3/4级中性粒细胞减少的发生率为11.1%, 3/4级腹泻的发生率为14.8%, 3/4级胆碱能综合征的发生率为3.7%。大部分患者经对症支持治疗后均能按计划完成治疗,其中有1例患者因4级腹泻及中性粒细胞减少将伊立替康减量至原剂量的75%,无低白性发热和化疗相关死亡病例。其他不良反应如恶心、呕吐、口腔炎、乏力等多为1/2级,经及时对症治疗后症状均可缓解。

## 3 讨论

晚期结直肠癌的治疗以化疗为主,50%~80%晚期结直肠癌患者在一线治疗后,需二线化疗,目前常用的化疗方案是FOLFIRI和FOLFOX方案<sup>[5-6]</sup>。多项随机研究显示,FOLFIRI方案作为一、二线治疗转移性结直肠癌均可明显延长PFS<sup>[7]</sup>。FOLFIRI方案二线治疗晚期结直肠癌的RR为10%~30%,DCR为60%~86%,PFS为2.5~6.0个月,主要不良反应为中性粒细胞减少、腹泻及急性胆碱能综合征;中性粒细胞减少发生率在70%以上,其中3/4级发生率为20%以上,有5%伴发热;腹泻发生率为60%以上,3/4级发生率为5%左右<sup>[8-10]</sup>。

多年以来,氟尿嘧啶一直是结直肠癌晚期一、二线化疗的首选药物。现有循证医学证据表明,5-Fu持续静脉给药疗效优于静脉推注,但持续的静脉给药容易产生静脉炎或因中心静脉置管等因素不易被患者接受。因此,本研究采用口服S-1联合伊立替康治疗一线治疗失败的晚期结直肠癌。S-1是近年来研制出新一代的氟尿嘧啶衍生物口服抗肿瘤药物,它由替加氟(FT)、吉美嘧啶(CDHP)以及奥替拉西钾(OXO)以1:0.4:1摩尔比例组成。FT是5-Fu的前体药物,口服后经肝脏代谢生成5-Fu,生物利用度良好;CDHP可抑制二氢嘧啶脱氢酶,保护5-Fu不被降解;OXO可抑制肠道乳清酸核糖转移酶,阻断5-Fu的磷酸

化,减轻5-Fu在肠道的磷酸化产物引起的消化道不良反应。伊立替康属半合成的喜树碱衍生物,主要作用于真核细胞DNA的拓扑异构酶I,阻碍DNA复制和转录,使DNA链不可逆断裂,导致细胞死亡,与5-Fu类药物联合治疗结直肠癌,无交叉耐药性。

本研究显示,S-1口服2周联合伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>第1天的3周IRIS方案治疗一线治疗失败的晚期结直肠癌,RR 20.1%,DCR 59.3%,TTP为4.8月,与目前常用的FOLFIRI方案疗效相似。中性粒细胞减少发生率为59.3%(32/54),3/4级为11.1%(6/54),较FOLFIRI方案低。腹泻发生率为64.8%(35/54),3/4级为14.8%(8/54),较FOLFIRI方案高。其他常见不良反应为急性胆碱能综合征、乏力,但多为1/2级,经及时对症治疗后多能缓解,基本不影响治疗进程。本方案发生恶心、呕吐及手足综合征较CapeIRI方案(卡培他滨联合伊立替康)少<sup>[7]</sup>。日本Ⅲ期临床FIRIS研究比较IRIS和FOLFIRI方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效,其结果显示:IRIS组和FOLFIRI组的PFS分别是5.8个月和5.1个月,OS分别为19.6个月和18.2个月;3/4级中性粒细胞减少分别为36%和52%,3/4级腹泻分别为20.5%和5%<sup>[10]</sup>,PFS较其略差,可能与伊立替康剂量较低有关。同时,FIRIS研究入组时奥沙利铂在日本尚未纳入肠癌的一线治疗,因此其中有40%的入组患者未接受奥沙利铂方案治疗,导致结果可能存在偏倚,不良反应方面本研究与此基本一致。

本研究还观察了患者治疗前后生存质量、免疫状态、VEGF水平变化情况,结果表明,治疗后显著改善了患者NK细胞活性,提高了CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比值,抑制了血清中VEGF的表达,改善了患者的生存质量。综上所述,伊立替康联合替吉奥胶囊二线治疗晚期结直肠癌疗效较好,不良反应患者多可耐受,值得临床进一步研究推广。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA cancer. J Clin, 2008, 58(2): 71.
- [2] 魏宜胜,洪楚原,赵楚雄,等. 结直肠癌患者合并癌性贫血的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(4): 385.
- [3] 楼征,张卫,孟荣贵,等. 老年复发性结直肠癌的外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(8): 586.

(下转第75面)

期出现中枢抑制,见嗜睡、昏睡,严重者出现昏迷、呼吸抑制而死亡<sup>[9]</sup>。其中部分患者存在原发性失眠,在 PCO<sub>2</sub> 无明显升高时亦存在睡眠障碍。因绝大多数镇静安眠药物存在呼吸抑制,有导致 PCO<sub>2</sub> 升高的风险<sup>[10]</sup>,故临床治疗此类失眠较为棘手,患者也较为痛苦,长期睡眠障碍不利于基础病的康复。

黄连温胆汤出自唐代孙思邈《千金方》,由半夏、陈皮、茯苓、甘草、枳实、竹茹、黄连、大枣 8 味药组成,具有清热化痰、和胃止呕功能,用于治疗肝脾不和、脾失健运、水湿停滞、湿聚成痰、郁而化热及痰热内扰之证,临床表现为虚烦不眠、惊悸不安、呕吐、呃逆、口苦、舌苔黄腻、脉滑数等<sup>[11]</sup>。AECOPD 患者常见发热恶寒、咳嗽、咯黄黏痰、面赤气逆、纳谷不香、小便色黄、舌质红、苔黄厚腻、脉细滑数,病机多属痰热蕴肺。脾为生痰之源,肺为储痰之器,痰邪之源在脾,痰热扰心则出现心烦失眠,故选本方治疗。

本方对于改善 AECOPD 并发 2 型呼吸衰竭患者的睡眠障碍具有一定作用。该研究结果证实,中药组治疗第 7、14 天时 PSQI 评分均显著低于安慰剂组,且中药组患者的睡眠状况较安慰剂组改善程度更为显著,说明联用黄连温胆汤能够显著缩短入睡时间,延长睡眠时间,改善睡眠质量;治疗前后 PCO<sub>2</sub> 比较提示,常规抗感染、化痰、平喘等治疗后的患者 CO<sub>2</sub> 潴留有所改善;2 组各治疗时期的 PCO<sub>2</sub> 无统计学差异,提示黄连温胆汤没有导致血清 CO<sub>2</sub> 升高的副作用,同时也说明

其治疗作用并非通过降低血清 CO<sub>2</sub> 而达到。

#### 参考文献

- [1] Wedzicha J A, Seemungal T A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention [J]. Lancet, 2007, 370 (9589): 786.
- [2] Bourbeau J. Preventing hospitalization for COPD exacerbations[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(3): 313.
- [3] Pasqua F, Alesii A, Geraneo K, et al. A pilot survey on the quality of life in respiratory rehabilitation carried out in COPD patients with severe respiratory failure: preliminary data of a novel Inpatient Respiratory Rehabilitation Questionnaire (IR-RQ)[J]. Multidiscip Respir Med, 2012, 7(1): 46.
- [4] 陈亚萍, 邱琳, 赵雅萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者睡眠状况调查及影响因素分析[J]. 中国基层医药, 2012, 8: 1229.
- [5] 单淑香, 陈宝元. 慢性阻塞性肺疾病患者睡眠低氧的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(7): 401.
- [6] 张硕, 司小北, 霍霖宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病与感染关系及其研究进展[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(1): 104.
- [7] COPD Working Group. Noninvasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2012, 12(9): 1.
- [8] 何忠明, 崔小川, 李静, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者睡眠呼吸紊乱类型及其与呼吸中枢反应性的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(9): 673.
- [9] 何忠明, 王慧玲, 李静, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者夜间缺氧与肺功能损减的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(1): 12.
- [10] 曹振英. 影响慢性阻塞性肺病急性加重患者生活质量的危险因素[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(7): 722.
- [11] 张觉人, 陈怡西. 黄连温胆汤治疗脑病应用概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 43.

(上接第 72 面)

- [4] Li M, Gu J. Changing patterns of colorectal cancer in china pver a period of 20 years[J]. World J Gastr oenterol, 2005, 11(30): 4685.
- [5] 李春姍, 石玮, 严丹. 贝伐单抗联合一线化疗治疗晚期结肠直肠癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(7): 529.
- [6] Fuchs C S, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4779.
- [7] Fuse N, Doi T, Ohtsu A, et al. Safety of irinotecan and infusional fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) in Japan: a retrospective review of 48 patients with metastatic colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2008, 13(2): 144.
- [8] 李健, 徐建明, 李洁, 等. FOLFIRI 方案二线治疗复发或转移性结肠直肠癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(3): 225.
- [9] Takahari D, Tsuji Y, Tanaka S, et al. Feasibility of modified FOLFIRI regimen for patients with refractory advanced or recurrent colorectal cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(2): 207.
- [10] Muro K, Boku N, Shimada Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study)[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 853.