

伊立替康联合卡培他滨二线治疗晚期结直肠癌

李红梅 冯 锐 王秀美 梁 军

青岛大学医学院附属医院特需病房肿瘤组 (山东省青岛市 266003)

摘要 目的: 观察伊立替康(开普拓, CPT-11)联合卡培他滨(希罗达)治疗一线化疗失败的晚期结直肠癌的疗效及安全性。方法: 72例晚期结直肠癌患者, 均为经氟脲嘧啶(5-FU)、亚叶酸钙(LV)以及奥沙利铂等药物一线化疗失败者, 行CPT-11联合卡培他滨方案治疗, CPT-11 180mg/m², 静脉滴注 90min, 第1天; 卡培他滨 1250mg/m², 2次/天, 第1~14天口服, 休息7天, 21天为1个疗程, 每例患者至少接受4个疗程。按照WHO实体瘤近期客观疗效评定标准进行评价。结果: 72例均可评价疗效及不良反应。完全缓解(CR)为0, 部分缓解(PR)16例, 有效率(RR)22.2%(16/72), 稳定(SD)44例, 进展(PD)12例。中位疾病进展时间7.6个月(6~28个月), 中位生存期12.8个月。不良反应主要为恶心、呕吐、厌食、白细胞减少、脱发和延迟性腹泻, 多为Ⅰ~Ⅱ度。结论: 伊立替康联合卡培他滨二线治疗晚期结直肠癌, 用药方便、疗效肯定, 不良反应低, 可广泛用于临床。

关键词 伊立替康 卡培他滨 结直肠癌 化疗

Irinotecan plus Capecitabine in Line-2 Treatment for Advanced Colorectal Cancer

Li Hongmei Feng Rui Wang Xiumei et al

Tumor Special Ward, The Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of irinotecan (CPT-11) plus capecitabine (xeloda) after first-line chemotherapy failure for patients with advanced colorectal cancer. Methods: Seventy-two patients with advanced colorectal cancer whose disease had progressed after treatment with first-line oxaliplatin and 5-FU/LV chemotherapeutics were treated with irinotecan plus capecitabine: CPT-11 180mg/m² d1, dripping into vein in 90 minutes; capecitabine 1250mg/m², administered twice daily from day 1 to day 14. The regime was repeated every 21 days for at least 4 consecutive cycles. They were assessed on the basis of WHO evaluation standard of objective therapeutic effect for solid tumor. Results: 72 patients were assessable to observe the efficacy and safety. No case was CR(0/72), 16 case were PR(16/72), response rate was 22.22% (16/72); 44 case were SD(44/72), 12 case were PD(12/72). Median time to progression were 7.6 months (6 to 28 months), median overall survival was 12.8 months. The majority of adverse reaction were nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, leucopenia and alopecia. Most of them were I/II degree. Conclusions: The combined chemotherapy with irinotecan and capecitabine has a high therapeutic response with acceptable toxicity in patients with advanced colorectal cancer, and which was convenient to administer with definite efficacy. It could be extensively used.

Key words irinotecan capecitabine colorectal cancer chemotherapy

晚期结直肠癌(ACRC)死亡率呈上升趋势^[1]。20世纪70年代以氟脲嘧啶(5-FU)为主的化疗方

案, 联合亚叶酸钙(LV), 呈现良好的效果; 90年代后期奥沙利铂的问世, 与5-FU/LV联合治疗又进

一步提高了疗效。目前认为此三类药物联合应用是晚期转移性结直肠癌治疗的主要选择,其有效率可达 23%左右^[2]。CPT-11 为喜树碱半合成衍生物,20 世纪 90 年代在欧美及日本进行的临床研究中,发现该药治疗晚期大肠癌有肯定疗效。一期临床研究证实拓扑异构酶 Ⅱ 抑制剂伊立替康(开普拓, CPT-11)联合 5-FU/LV(FOLFIRI)方案治疗结直肠癌疗效显著,故推荐为晚期大肠癌的一线治疗方案^[3]。卡培他滨对应用 5-FU 治疗无效的患者仍有效,其不良反应少,尤其适合老年人^[4]。我们自 2003 年采用 CPT-11 联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌 72 例,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2003 年 6 月~2006 年 5 月我科收治的一线放、化疗失败的晚期结直肠癌患者 72 例,一线化疗包括 5-FU/LV 联合奥沙利铂。所有病例均有影像学 and 病理学诊断依据,距末次化疗结束时间超过 4 周。其中结肠癌 46 例,占 63.9%;直肠癌 26 例,占 36.1%。男 50 例,女 22 例;年龄 34~76 岁,中位年龄 45 岁。患者出现多脏器转移,影像学有可测量的转移病灶。合并肝转移 32 例,占 44.4%;肺转移 18 例,占 25.0%;骨转移 30 例,占 41.7%;其中有一个以上多脏器转移(肝、肺、肾上腺、骨等)12 例,占 16.7%。所有入选病例 KPS 评分 ≥ 60 分,预计生存期超过 3 个月。血、尿、便常规及肝肾功能、心电图基本正常。

1.2 治疗方法

CPT-11 180mg/m²,溶于 250ml 生理盐水中,静脉滴注 90min,第 1 天。卡培他滨 1 250mg/m²,2 次/次,第 1~14 天口服,休息 7 天,21 天为 1 个疗程。每例患者至少接受 4 个疗程治疗。化疗前患者均用恩丹西酮预防恶心、呕吐反应。每治疗 2 个疗程后进行肿瘤病灶评估:包括腹部、盆腔、胸部 CT 检查。每 1 个疗程前进行肝肾功能、血常规检查,治疗期间进行不良反应评估。

1.3 疗效及不良反应评价标准

按照 WHO 制定的可测量病变评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效率 RR=CR+PR;不良反应按照 WHO 分级标准,分为 0~Ⅲ 度。生存期按月记录,以化疗日至患者死亡或末次随访时间为生存期限,疾病进展时间(TTP)为自开始治疗至肿瘤复发或进展的时间。

2 结果

2.1 近期疗效

72 例患者均接受 4 个周期以上治疗,共化疗 368 个周期,最多 10 个周期,最少 4 个周期。均可评

价疗效(治疗周期>4 个),其中 CR 0 例,PR16 例,占 22.2%;SD44 例,占 61.1%;PD 12 例,占 16.6%。疾病进展时间 6~28 个月,中位疾病进展时间 7.6 个月;生存期 9~29 个月,中位生存期 12.8 个月;24 例患者仍在随访中。

2.2 不良反应

常见不良反应为消化道反应(恶心、呕吐及迟发性腹泻)、乙酰胆碱能综合征(流泪、流涕、口腔分泌物增多等)和血液学毒性(主要为中性粒细胞减少和血小板减少),多为 Ⅰ~Ⅱ 度,患者可耐受。无治疗相关死亡病例,见表 1。

表 1 72 例患者化疗的不良反应 例(%)

不良反应	Ⅰ 度	Ⅱ 度
恶心呕吐	24(33.3)	0
腹泻	20(27.8)	2(2.8)
迟发性腹泻	12(16.7)	2(2.8)
乙酰胆碱能症状	28(38.9)	0
中性粒细胞减少	22(30.6)	2(2.8)
血小板减少	14(19.4)	0
贫血	12(16.7)	0
发热	4(5.6)	0
感染	4(5.6)	0
肝功能异常	2(2.8)	0
肾功能异常	0	0
脱发	12(16.7)	0
手足综合征	4(5.6)	0
死亡	0	0

3 讨论

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,约有 30%的病例,一经诊断已属于晚期,治疗效果不令人满意,另外有 20%~30%病例手术后会 出现复发或转移。因此最终将有 50%病例归属于进展期或转移性结直肠癌,这些病例的预后极差,同时也是 5 年生存率一直在 50%左右的原因^[5]。化学治疗是目前主要的治疗手段之一。自 20 世纪 90 年代起,5-FU 与 LV 联合应用被国际公认为晚期结直肠癌的标准一线治疗方案,但疗效尚不满意。20 世纪 90 年代末伊立替康(CPT-11),的问世进一步提高了疗效。伊立替康为江苏恒瑞公司生产,是半合成喜树碱衍生物,主要作用于真核细胞 DNA 的拓扑异构酶(Ⅱ),阻碍 DNA 复制和转录,引起不可逆的 DNA 链断裂,最终导致细胞死亡。由于在增生和静止的肿瘤细胞中 Topo Ⅱ 含量均增高,故 CPT-11 对缓慢和迅速生长的肿瘤细胞均具杀伤作用。鉴于结肠癌肿瘤组织中 Topo Ⅱ 含量比周围正常组织高 14~16 倍,故对瘤组织有较高的特异性。CPT-11 在

体内、外研究中均有广谱抗瘤活性,并对表达多药耐药肿瘤仍然有效^[3]。晚期结直肠癌术后患者,经5-FU/LV奥沙利铂化疗失败,出现远处转移需施行有效、安全的二线治疗^[6],目前尚未形成标准的二线治疗方案。两项随机分组的临床研究结果显示,CPT-11单药用于5-FU治疗失败的晚期结直肠癌患者,中位生存期比单纯最佳支持治疗提高了2~3个月。这些试验包括Saltz^[7]和Douillard等^[8]的临床试验,用CPT-11联合5-FU静脉推注和滴注用于一线治疗,有效率35%,中位生存期17.4个月。另有研究显示,CPT-11与5-FU/LV组合而成的FOLFIRI方案治疗晚期大肠癌的有效率为41%,中位生存期为14个月,与FOLFOX4方案疗效相当^[9]。卡培他滨为口服剂型的抗肿瘤新药,口服给药后在胃肠道内几乎完全吸收,然后在肝脏内由羧酸酯酶转化为5'-脱氧-5-氟胞嘧啶(5-DFCR),在肝脏和多种实体肿瘤中被高度表达的胞苷脱氨酶转化为5'-脱氧-5-氟尿嘧啶(5-DFUR),最后5-DFUR进入肿瘤组织中被胸腺嘧啶磷酸化酶(TP)转化为真正具备抗肿瘤活性的5-FU。卡培他滨具有靶向性,进入人体后能选择性被肿瘤组织中TP转化为有活性的抗肿瘤物质^[4];卡培他滨同时具有高效性。临床研究证实,口服卡培他滨后,结直肠癌原发灶中5-FU的浓度明显高于周围组织和血浆,平均比值分别为3.21和21.41。国际大规模临床试验显示卡培他滨治疗结直肠癌,单药有效率达26%,因其安全性高,很多学者认为卡培他滨可代替5-FU/LV作为一线治疗^[10]。

本实验对于5-FU/LV以及奥沙利铂治疗失败的患者,使用CPT-11联合卡培他滨进行化疗,有效率22.2%,中位生存期12.8个月,与文献报道相似^[11]。大部分患者用药后临床症状减轻或消失,生活质量提高,充分证明该方案在ACRC二线治疗中的作用。另外,卡培他滨口服取代静脉输注5-FU,可以避免静脉导管的置入,消除静脉插管引起的并发症,改善患者的生活质量,对5-FU治疗失败的患者仍可获得一定疗效。

本实验CPT-11主要不良反应为迟发性腹泻、中性粒细胞减少、恶心、呕吐及乙酰胆碱能综合征。掌握CPT-11的治疗规律,在治疗过程中密切观察患者,可减少不良反应发生。卡培他滨较为突出的不良反应—手足综合征发生4例,这与Giuliani等^[12]

研究显示的不良反应相似。

本组结果表明,CPT-11联合卡培他滨作为晚期结直肠癌二线治疗方案,疗效较高,不良反应可耐受,宜在临床推广应用,尤其适于老年人。

参考文献

- 1 郑航,陈锦章,罗荣城.希罗达联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].解放军医学杂志,2006,31(10):1009~1010
- 2 姜桂林.奥沙利铂联合氟脲嘧啶/醛氢叶酸双周疗法治疗晚期大肠癌临床观察[J].中国肿瘤临床,2006,33(18):1067~1068
- 3 Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus dislatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(21): 4319~4328
- 4 谢晓冬,郑振东,高雅苓,等.卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌的临床探讨[J].中国肿瘤临床,2004,31(14):817~819
- 5 Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. Optimox1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop- and- go fashion in advanced colorectal cancer- a GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 394~400
- 6 Mabro M, Louvet C, Andre T, et al. Bimonthly leucovorin, infusion 5- fluorouracil, hydroxyurea, and irinotecan (FOLFIRI- 2) for pretreated metastatic colorectal cancer [J]. Am J Clin Oncol (CCT) 2003, 26(3): 254~258
- 7 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group[J]. N Engl J Med, 2000, 343(13): 905~914
- 8 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial[J]. Lancet, 2000, 355(9209): 1041~1047
- 9 Mabro M, Artru P, Andre T, et al. A phase study of FOLFIRI - 3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2006, 94(9): 1287~1292
- 10 管忠震,刘冬耕,郁宝铭,等.希罗达一线治疗晚期或复发性结直肠癌[J].中华肿瘤杂志,2004,26(2):119~121
- 11 Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 229~237
- 12 Giuliani F, Molica S, Maiello E, et al. Irinotecan (CPT- 11) and mitomycin- C (MMC) as second- line therapy in advanced gastric cancer. A phase study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (prot.2106)[J]. Am J Clin Oncol, 2005, 28 (6): 581~585

(2007- 01- 24 收稿)

(2007- 03- 22 修回)

(邢颖校对)