

康莱特注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌20例

丁蓉, 霍介格, 张玉, 樊敏

丁蓉, 樊敏, 南京中医药大学 江苏省南京市 210029
丁蓉, 霍介格, 张玉, 江苏省中西医结合医院 江苏省南京市 210028
丁蓉, 在读博士, 主治中医师, 主要从事肿瘤的中西医结合临床与科研工作。
江苏省卫生厅医学科技发展基金资助项目, No. P200921
作者贡献分布: 本课题由霍介格立项设计; 霍介格指导完成; 丁蓉、张玉及樊敏负责收集病例; 数据统计与论文写作由丁蓉完成。
通讯作者: 霍介格, 副教授, 210028, 江苏省南京市十字街100号, 江苏省中西医结合医院肿瘤科. hjg1668@yahoo.com.cn
收稿日期: 2012-08-12 修回日期: 2012-09-04
接受日期: 2012-10-08 在线出版日期: 2012-10-18

Kanglaite injection combined with FOLFOX4 regimen for the treatment of advanced colorectal cancer: An analysis of 20 cases

Rong Ding, Jie-Ge Huo, Yu Zhang, Min Fan

Rong Ding, Min Fan, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Rong Ding, Jie-Ge Huo, Yu Zhang, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China
Supported by: the Medical Science and Technology Development Foundation of the Health Department of Jiangsu Province, No. P200921
Correspondence to: Jie-Ge Huo, Associate Professor, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, 100 Shizi Street, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjg1668@yahoo.com.cn
Received: 2012-08-12 Revised: 2012-09-04
Accepted: 2012-10-08 Published online: 2012-10-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and toxicity of Kanglaite injection combined with FOLFOX4 regimen in the treatment of advanced colorectal cancer.

METHODS: In total, 40 patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into treatment group and control group. The control group was treated using the FOLFOX4 regimen, and the treatment group were treated using the FOLFOX4 regimen combined with intravenous infusion of Kanglaite injection. After two cycles of therapy, the efficacy and toxicity were evaluated.

RESULTS: The objective response rate and disease control rate were higher in the treatment

group than in the control group, but the differences were not significant (25.0% vs 20.0%, $P > 0.05$; 85.0% vs 75.0%, $P > 0.05$). The stable rate of TCM syndromes after chemotherapy was 85.0% for the treatment group and 50.0% for the control group ($P < 0.05$). KPS score and body weight increased significantly in the treatment group after therapy (both $P < 0.05$). QOL score did not differ significantly between the two groups. After therapy, the numbers of T lymphocytes (CD3+), T-assisted, induced lymphocytes (CD3+CD4+) and NK cells (CD16+CD56+) increased in the treatment group, but decreased in the control group (all $P < 0.05$). Leucopenia incidence in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidences of other adverse reactions showed no significant differences between the two groups.

CONCLUSION: Kanglaite injection combined with FOLFOX4 regimen can improve physical condition, enhance immune function, and reduce chemotherapy toxicity in the treatment of advanced colorectal cancer.

Key Words: Kanglaite; Advanced colorectal cancer; Immune function

Ding R, Huo JG, Zhang Y, Fan M. Kanglaite injection combined with FOLFOX4 regimen for the treatment of advanced colorectal cancer: An analysis of 20 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(29): 2851-2854

摘要

目的: 评价康莱特注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌的疗效及不良反应。

方法: 将40例符合入选标准的晚期大肠癌患者分为治疗组和对照组。对照组仅以FOLFOX4方案化疗, 治疗组在化疗同时静脉滴注康莱特注射液。2个周期结束后评价疗效及不良反应。

结果: 治疗组和对照组有效率(CR+PR)分别为25.0%和20.0%($P > 0.05$), 疾病控制率(CR+PR+SD)分别为80.0%和75.0%($P > 0.05$); 治疗组和对照组中医证候评定的显效+有效

■背景资料

大肠癌的发病率和死亡率在我国呈逐年上升趋势。对其治疗采用以手术为基础的综合治疗方法。化疗药物及分子靶向药物带来的不良反应, 使患者往往无法耐受, 影响生存质量。

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

■研发前沿

实验药理学及临床应用研究表明,康莱特对体内各种肿瘤细胞,具有显著的抑制和杀伤作用,同时具有促进机体的免疫功能和抗恶病质的作用,其确切机制仍需进一步研究。

率分别为85.0%和50.0%($P<0.05$);治疗组治疗后Karnofsky评分及体质量改变较对照组升高($P<0.05$);治疗组及对照组生活质量评分改变未见明显差异;两组T抑制、杀伤细胞(CD3+CD8+)治疗前后变化无统计学差异。治疗组的T淋巴细胞(CD3+)、T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+)、NK细胞(CD16+CD56+)水平较治疗前提高,而对照组则下降,且两组相比有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的白细胞减少发生率低于对照组($P<0.05$),其余不良反应未见显著差异。

结论: 康莱特注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌能够有效改善患者体力状况,提高免疫功能,减轻化疗不良反应。

关键词: 康莱特; 晚期大肠癌; 免疫功能

丁蓉, 霍介格, 张玉, 樊敏. 康莱特注射液联合FOLFOX4方案治疗晚期大肠癌20例. 世界华人消化杂志 2012; 20(29): 2851-2854

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2851.asp>

0 引言

随着生活水平的提高和膳食结构的改变,大肠癌的发病率和死亡率在我国呈逐年上升趋势。据世界卫生组织国际癌症研究署GLOBOCAN2008年估计,我国2008年新发大肠癌22.1万,死亡11.0万,均居恶性肿瘤顺位第5位^[1]。且预测数据表明,在今后的20年中,发病数和死亡数将持续上升^[2]。手术是目前唯一可以根治大肠癌的方法,但大多数患者就诊时已处于晚期^[3]。近年来新的药物和治疗方案的出现,如贝伐单抗、西妥昔单抗等分子靶向药物与化疗药物的联合应用,使得晚期大肠癌的治疗效果得到了一定提高,但药物所带来的不良反应使许多患者不能耐受,综合治疗已经成为大肠癌的治疗指导原则。近年来我们应用康莱特注射液联合化疗治疗晚期大肠癌40例,取得了较好的疗效。本文重点介绍其降低晚期大肠癌化疗不良反应,提高免疫功能及改善体力状况的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院晚期大肠癌患者40例,分为治疗组(康莱特注射液+化疗)和对照组(单纯化疗)各20例。均由病理组织学检查确诊,有可测量病灶,均为失去手术机会或术后局部复发或远处转移的晚期患者,预计生存期>3 mo,血常规、肝肾功能和心电图基本正常。两组性别、年

龄、病理分型、体质量、卡氏评分等差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者一般情况见表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗组 采用康莱特注射液联合FOLFOX4方案: FOLFOX4方案(第1天,奥沙利铂: 85 mg/m²,静滴2 h;第1、2天,亚叶酸钙200 mg/m²,静滴2 h;第1、2天氟尿嘧啶400 mg/m²,静脉推注,然后600 mg/m²持续静脉滴注22 h,每2 wk重复,疗程2个周期,并于化疗第1天开始给予康莱特注射液,100 mL/d,连用28 d。对照组: 仅选用FOLFOX4方案(同治疗组),连用2个周期。

1.2.2 观察指标: (1)近期疗效评价: 按RECIST1.1疗效评价标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)及进展(progressive disease, PD),以CR+PR计算有效率(RR),以CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR)^[4]。评价结果待4周期后行影像学检查再确认; (2)中医证候积分: 针对腹痛、腹胀、便秘、腹泻、乏力、纳差、便血、消瘦和里急后重等晚期大肠癌常见症状发生的不同程度,依次计0、2、4、6分计算,积分比 = (治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。显效: 积分比≥70%,有效: 积分比≥30%,无效: 达不到有效标准者; (3)体力状况Karnofsky评分: 在治疗前后评分。改善: 治疗后KPS评分增加≥10分,稳定: 治疗后KPS评分增加<10分,降低: 治疗后KPS评分降低≥10分; (4)体质量变化: 改善: 治疗后体质量增加≥1 kg,稳定: 治疗后体质量增加或减少<1 kg,降低: 治疗后体质量降低≥1 kg; (5)生活质量(QOL)评分: 采用我国1990年制定的肿瘤患者生活质量评分试行草案^[5]; (6)免疫指标采用流式细胞仪测定; (7)不良反应按美国国立癌症研究所常见毒性标准,NCI-CTC分级标准(分0-IV级)。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以mean±SD表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗组治疗后疗效评价为PR者5例,SD11例,对照组则为PR者4例,SD11例,治疗组和对照组有效率(CR+PR)分别为25.0%和20.0%($P>0.05$),DCR分别为80.0%和75.0%($P>0.05$);两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 中医证候疗效 治疗后对照组显效7例,有效10例,总有效率85.0%;对照组显效3例,有效

■相关报道

康莱特注射液是我国自行开发研制的抗肿瘤中药,是使用中药薏苡仁中提取的有效活性物质制成的天然抗癌药物。目前在非小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等多种肿瘤的治疗当中,已显示了良好的治疗效果及较好的耐受性。

表 1 两组患者的一般情况 (n)

	治疗组(n = 20)	对照组(n = 20)
性别		
男	14	12
女	6	8
年龄		
≥60岁	9	8
<60岁	11	12
原发部位		
直肠	8	11
结肠	12	9
分化程度		
低度恶性	2	3
中度恶性	5	3
高度恶性	13	14
转移部位		
肝脏	9	10
腹腔或盆腔淋巴结	6	7
肺	2	1
腹膜	2	1
骨	1	1
病理类型		
管状腺癌	5	7
黏液腺癌	5	3
乳头状腺癌	7	10
未分化癌	2	0
印戒细胞癌	1	0

7例, 总有效率50.0%。两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 体力状况 治疗后对照组改善4例, 稳定12例, 总稳定率80.0%; 对照组改善1例, 稳定9例, 总稳定率50.0%。两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 体质量 治疗后对照组改善4例, 稳定12例, 总稳定率80.0%; 对照组稳定9例, 总稳定率45.0%。两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 生活质量评分 治疗组治疗前QOL评分为 47.85 ± 3.71 , 治疗后评分为 55.10 ± 3.25 , 对照组治疗前QOL评分为 47.7 ± 4.01 , 治疗后评分为 47.0 ± 3.36 。两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 免疫指标 两组T抑制、杀伤细胞(CD3+CD8+)治疗前后变化无统计学差异($P<0.05$)。治疗组的T淋巴细胞(CD3+)、T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+)、NK细胞(CD16+CD56+)水平较治疗前提高, 而对照组则下降, 且两组相比有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.7 化疗不良反应 治疗组发生4例白细胞减少, 其中I级3例, II级1例, 对照组发生13例白细胞减少, 其中I级7例, II级5例, III级1例, 两组差

异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组发生1例恶心呕吐、6例周围神经感觉异常, 对照组发生1例腹泻、2例腹痛, 8例周围神经感觉异常, 均无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 手术是目前唯一可以根治的方法, 早期大肠癌的5年生存率为90%, 但多数患者就诊时已处于晚期, 失去手术机会, 且仍有50%-60%的大肠癌在根治术后有复发转移的可能^[6]。对于晚期的大肠癌, 五年生存率仅为12.8%^[7]。因此对于大肠癌的治疗仍采用以手术为基础的综合治疗方法。近年来, 化疗药物如奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等, 及贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等分子靶向药物与化疗药物的联合应用, 为大肠癌的治疗带来生机^[8]。但化疗带来的不良反应, 诸如胃肠道反应、骨髓抑制及神经毒性等, 使患者往往无法耐受化疗, 影响生存质量。分子靶向药物同样也有诸如高血压、蛋白尿、出血、伤口延迟愈合、动脉栓塞及肠穿孔等不良反应^[9]。中成药在治疗结直肠癌的临床研究和实验研究方面都取得了很多研究成果, 尤其是一些以健脾为主的复方配合化疗显示了一定的抗癌和抗转移作用, 并具有明显的减毒增效的作用^[10]。

我们运用抗肿瘤中药康莱特注射液联合化疗治疗晚期大肠癌, 在临床上取得了一定的疗效。康莱特注射液是我国自行开发研制的新型抗肿瘤中药, 是使用中药薏苡仁中提取的有效活性物质制成的天然抗癌药物。薏苡仁性味甘平, 无毒, 入肺脾经, 具有健脾益气、消痰散结之功。目前在非小细胞肺癌^[11]、肝癌^[12]、乳腺癌^[13]、胰腺癌^[14]等多种肿瘤的治疗当中, 已显示了良好的治疗效果及较好的耐受性。现代实验药效学表明, 康莱特对体内外各种肿瘤细胞, 包括消化系统肿瘤细胞具有显著的抑制和杀伤作用, 同时具有促进机体的免疫功能和抗恶病质的作用。康莱特能使癌细胞停滞在G₂-M期, 具有抑制癌细胞增殖并导致癌细胞凋亡, 影响癌基因表达, 抑制肿瘤新生血管生成, 调节细胞因子以及逆转耐药等作用^[15]。康莱特作为一种双向广谱抗癌药物, 同时还可激活NK细胞、IL-2和T淋巴细胞活性^[16], 促进淋巴细胞增殖, 促进吞噬细胞功能, 提高机体免疫功能, 改善生存质量^[17]。

本研究显示, 联合应用康莱特注射液后, 以RECIST标准评价患者近期疗效无明显差异,

■创新盘点

该研究发现, 化疗联合应用康莱特注射液后, 患者T淋巴细胞(CD3+)、T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+)、NK细胞(CD16+CD56+)水平较治疗前提高, 而单纯化疗组则下降, 且两组相比有统计学意义, 表明康莱特注射液可提高免疫功能, 有效改善患者体力状况。

■应用要点

康莱特注射液联合化疗治疗晚期大肠癌, 可提高患者对化疗的耐受性, 改善生活质量, 为大肠癌的治疗提供了一个较好的手段, 值得临床进一步推广。

■同行评价

本研究具有一定的临床意义,结果可望为康莱特注射液在晚期大肠癌的临床应用奠定理论基础。

表 2 两组治疗前后免疫指标变化情况比较

免疫指标	治疗组			对照组		
	治疗前	治疗后	变化	治疗前	治疗后	变化
T淋巴细胞(CD3+)	66.80 ± 7.25	72.43 ± 8.68	5.63 ± 1.42 ^a	66.45 ± 7.15	55.17 ± 10.25	-11.28 ± 3.18
T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+)	39.83 ± 6.69	42.92 ± 9.13	3.09 ± 3.21 ^c	40.68 ± 3.91	34.51 ± 4.32	-6.18 ± 1.36
T抑制、杀伤细胞(CD3+CD8+)	28.25 ± 2.89	29.28 ± 2.84	1.04 ± 0.33	29.18 ± 3.65	30.08 ± 3.39	-0.89 ± 0.70
NK细胞(CD16+CD56+)	9.29 ± 0.93	11.36 ± 1.73	2.07 ± 1.03 ^e	9.31 ± 1.47	6.31 ± 1.26	-2.94 ± 0.46

T淋巴细胞(CD3+): ^a $P < 0.05$ vs 对照组; T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+): ^c $P < 0.05$ vs 对照组; NK细胞(CD16+CD56+): ^e $P < 0.05$ vs 对照组。

但患者T淋巴细胞(CD3+)、T辅助、诱导细胞(CD3+CD4+)、NK细胞(CD16+CD56+)水平较治疗前提高,而单纯化疗组则下降,且两组相比有统计学意义($P < 0.05$),表明康莱特注射液可提高免疫功能,与文献报道一致。由于本研究涉及病例较少,康莱特注射液可否提高近期疗效尚需商榷,有待于进一步扩大样本数进行深入研究。

4 参考文献

- Ferlay J, Shin HR, Bray F. GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220-241
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247
- 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 53-54
- 陈卫彬, 诸葛晋. FOLFOX方案在中晚期大肠癌治疗中的安全性观察. *当代医学* 2012; 18: 92-93
- Lan YT, Yang SH, Chang SC, Liang WY, Li AF, Wang HS, Jiang JK, Chen WS, Lin TC, Lin JK. Analysis of the seventh edition of American Joint Committee on colon cancer staging. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 657-663
- Monga DK, O'Connell MJ. Surgical adjuvant therapy for colorectal cancer: current approaches and future directions. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1021-1034
- Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. *Cancer Control* 2010; 17: 7-15
- 李佳, 王文海. 中医药防治大肠癌复发转移的研究进展. *中医杂志* 2012; 53: 255-257
- Zhu L, Yang Z, Wang S, Tang Y. [Kanglaite for Treating Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review.]. *Zhongguo Feiai Zazhi* 2009; 12: 208-215
- 许新华, 苏进, 付向阳. 康莱特注射液联合卡培他滨治疗中晚期原发性肝癌临床观察. *时珍国医国药* 2010; 21: 1479-1480
- Guo HY, Cai Y, Yang XM, Wang ZH, Wang JL, Zhao XM, Li J, Hu XC. Randomized phase II trial on mitomycin-C/cisplatin +/- KLT in heavily pretreated advanced breast cancer. *Am J Chin Med* 2008; 36: 665-674
- 李玉升. 康莱特注射液治疗晚期胰腺癌新进展. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 1158-1160
- 张宇明, 韩正祥, 冯守信. 康莱特注射液对提高晚期消化道肿瘤患者生存质量的效果观察. *临床合理用药杂志* 2011; 4: 63-64
- 王越华, 李兆元, 龚先奇. 康莱特注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌. *肿瘤* 2006; 26: 1137-1138
- Lu Y, Li CS, Dong Q. Chinese herb related molecules of cancer-cell-apoptosis: a minireview of progress between Kanglaite injection and related genes. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 31

编辑 田滢 电编 鲁亚静