

奥沙利铂联合氟尿密啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的 临床疗效

姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬

姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬, 贵州省铜仁市第一人民医院肿瘤科 贵州省铜仁市 554300

姚彪, 副主任医师, 主要从事肿瘤临床方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由姚彪设计; 研究过程由姚彪与徐润完成; 数据分析由魏万高、商妮娅及杨丽芬完成; 写作由于姚彪、徐润、魏万高、商妮娅及杨丽芬共同完成。

通讯作者: 姚彪, 副主任医师, 554300, 贵州省铜仁市解放路87号, 贵州省铜仁市第一人民医院肿瘤科, 4962482@qq.com

收稿日期: 2013-11-20 修回日期: 2013-11-28

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-08

Oxaliplatin plus fluorouracil and calcium folinate for metastatic colorectal cancer

Biao Yao, Run Xu, Wan-Gao Wei, Ni-Ya Shang, Li-Fen Yang

Biao Yao, Run Xu, Wan-Gao Wei, Ni-Ya Shang, Li-Fen Yang, Department of Oncology, the First People's Hospital of Tongren, Tongren 554300, Guizhou Province, China

Correspondence to: Biao Yao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, the First People's Hospital of Tongren, 87 Jiefang Road, Tongren 554300, Guizhou Province, China. 4962482@qq.com

Received: 2013-11-20 Revised: 2013-11-28

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-08

Abstract

AIM: To explore the effects of oxaliplatin plus fluorouracil and calcium folinate in the treatment of metastatic colorectal cancer.

METHODS: Ninety-six patients with metastatic colorectal cancer were randomly divided into two groups. All patients were treated by oxaliplatin plus fluorouracil. On the basis of this treatment, the experiment group was treated with calcium levofolinate, and the control group was treated with calcium folinate. The clinical effects and adverse reactions were compared, and the influencing factors were analyzed.

RESULTS: The effective rate in the treatment group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant (29.17% vs 20.83%, $P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups also had

no significant difference ($P > 0.05$). Although the total effective rate did not differ significantly between the rectal cancer group and the colonic cancer group (31.11% vs 19.61%, $P > 0.05$) and between the liver, lung and other groups ($P > 0.05$), a significant difference was noted between the initial treatment group and retreatment group (43.59% vs 12.28%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil and calcium folinate in metastatic colorectal cancer was similar to that of oxaliplatin plus fluorouracil and calcium levofolinate. The efficacy was more significant in patients without previous chemotherapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Oxaliplatin; Fluorouracil; Calcium folinate; Calcium levofolinate; Metastatic colorectal cancer

Yao B, Xu R, Wei WG, Shang NY, Yang LF. Oxaliplatin plus fluorouracil and calcium folinate for metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(1): 149-152
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/149.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.149>

摘要

目的: 探讨奥沙利铂联合氟尿密啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效。

方法: 按照数字随机分组法将我院收治的96例晚期转移性大肠癌患者均分为实验组和对照组, 两组患者均给予奥沙利铂联合氟尿密啶治疗, 实验组患者在此基础上加用左亚叶酸钙治疗, 对照组在此基础上加用亚叶酸钙治疗, 比较两组患者临床疗效及不良反应发生情况, 并分析临床疗效的影响因素。

结果: 实验组治疗有效率和总有效率高于对照组, 但两组比较(29.17% vs 20.83%)差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 直肠

■背景资料

氟尿密啶联合亚叶酸钙治疗晚期大肠癌是临床较为常用的治疗组合。亚叶酸钙并不具有灭杀肿瘤的能力, 也无明显不良反应, 其与氟尿密啶联合应用能够有效提高氟尿密啶的临床疗效。左亚叶酸钙为亚叶酸的左旋体, 也是亚叶酸钙发挥功效主要成分。

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

■研究前沿

临床上对亚叶酸钙的使用剂量存在较大争议。亚叶酸钙低剂量与高剂量的对照研究表明,两种剂量临床疗效无明显差异,但剂量过低时疗效不能保证,剂量过高时不良反应发生率有所增加。

组与结肠组患者治疗总有效率比较(31.11% vs 19.61%),差异无统计学意义($P>0.05$);肝脏组、肺组和其他组治疗总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);初治组与复治组治疗总有效率比较(43.59% vs 12.28%),差异具有显著性($P<0.05$)。

结论:奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙或左亚叶酸钙治疗转移性大肠癌临床疗效均显著,不良反应发生情况相似,患者既往是否接受化疗对临床疗效影响较大。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:奥沙利铂; 氟尿嘧啶; 亚叶酸钙; 左亚叶酸钙; 转移性大肠癌

核心提示:左亚叶酸钙组与亚叶酸钙组临床疗效、不良反应发生率比较,差异无统计学意义,表明两药临床疗效相似。直肠组与结肠组患者治疗总有效率比较,差异无统计学意义;肝脏组、肺组和其他组治疗总有效率比较,差异无统计学意义;初治组与复治组治疗总有效率比较差异具有显著性。表明原发部位和转移部位均不会影响治疗效果,而既往是否接受化疗对临床疗效影响较大。

姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮娅, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 149-152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.149>

0 引言

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,临床发病率和死亡率较高,且随着人们生活方式的改变以及生活水平的提高发病率呈现逐年增高的趋势^[1]。氟尿嘧啶联合亚叶酸钙治疗晚期大肠癌是临床较为常用的治疗组合。亚叶酸钙并不具有灭杀肿瘤的能力,也无明显不良反应,其与氟尿嘧啶联合应用能够有效提高氟尿嘧啶的临床疗效。左亚叶酸钙为亚叶酸钙的左旋体,也是亚叶酸钙发挥功效的主要成分。现对奥沙利铂联合氟尿嘧啶以及亚叶酸钙或左亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效进行比较分析,探讨最佳用药组合报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-08/2013-08我院收治的晚期转移性大肠癌患者96例作为研究对象。所有患

者均经常规实验室检查、病理学检查及CT或MRI检查结合临床症状和体征确诊^[2],患者病灶直径 >1 cm,白细胞(white blood cell, WBC)计数 $\geq 4.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数(blood platelet count, BPC) $\geq 80 \times 10^9/L$,血清胆红素和肌酐均低于1.5倍正常值高限,体力状况ECOG评分 <2 分,预计生存期均超过3 mo^[3]。排除治疗前4 wk内使用其他抗肿瘤药物治疗、有其他恶性肿瘤病史、重要脏器功能障碍以及化疗禁忌症患者。按照数字随机分组法将96例患者均分为实验组和对照组,两组患者在性别、年龄、病程等上差异无统计学意义($P>0.05$)(表1),具有可比性。

1.2 方法 两组患者均于治疗第1天给予奥沙利铂200 mg+葡萄糖溶液250 mg静脉滴注,同时连续5 d给予氟尿嘧啶300 mg/m²+生理盐水500 mL静脉滴注治疗。实验组在此基础上给予连续5 d左亚叶酸钙100 mg/m²+生理盐水250 mL静脉滴注治疗^[4];对照组在此基础上给予连续5 d亚叶酸钙100 mg/m²+生理盐水250 mL静脉滴注治疗。每3 wk重复1个疗程,2个疗程后评价临床疗效,对治疗有效、一般及无效患者视情况延长治疗1个疗程。观察指标:所有患者2个疗程后进行常规影像学检查作为疗效评价依据,4 wk后复查确认疗效评价。比较两组患者临床疗效和不良反应发生情况,并对影响临床疗效的相关因素进行比较分析^[5]。疗效评价标准:显效:肿瘤完全消失,维持4 wk以上;有效:肿瘤两径乘积减少50%以上,维持4 wk以上;一般:肿瘤体积无明显改变或两径乘积减少低于50%或增大低于25%,未出现新病灶;无效:肿瘤两径乘积增大超过25%或出现新病灶^[6]。总有效率 = (显效+有效)/总病例数。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS18.0进行统计学处理,计量资料采用mean \pm SD表示,差异性比较使用 t 检验,计数资料比较使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 实验组治疗有效率和总有效率高于对照组,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者均发生不同程度食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口腔黏膜炎、手指脚趾麻木、脱

表 1 两组患者临床资料比较 ($n = 48$)

分组	性别		平均年龄(岁)	病理诊断		原发部位		转移部位			
	男	女		腺癌	其他	直肠	结肠	肝脏	肺	肝脏、肺	其他
实验组	33	15	50.73 ± 9.22	46	2	22	26	26	13	4	5
对照组	32	16	51.18 ± 8.89	46	2	23	25	27	14	4	3

■ 相关报道

临床研究表明, 亚叶酸钙本身无灭杀肿瘤能力, 患者服用后也不会产生明显不良反应。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($n = 48, n(\%)$)

分组	显效	有效	一般	无效	总有效率(%)
实验组	0(0.00)	14(29.17)	26(54.17)	8(16.67)	29.17
对照组	0(0.00)	10(20.83)	25(52.08)	13(27.08)	20.83

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 $n(\%)$

不良反应	实验组	对照组
食欲减退	24(50.00)	28(58.33)
恶心、呕吐	22(45.83)	24(50.00)
腹泻、腹痛	7(14.58)	6(12.50)
口腔黏膜炎	4(8.33)	4(8.33)
手指脚趾麻木	11(22.92)	13(27.08)
脱发	2(4.17)	2(4.17)
乏力	17(35.42)	18(37.50)
白细胞下降	9(18.75)	11(22.92)
血红蛋白下降	7(14.58)	9(18.75)
血小板下降	5(10.42)	7(14.58)
TBIL升高	6(12.50)	4(8.33)
ALT升高	4(8.33)	6(12.50)
BUN升高	0(0.00)	0(0.00)
心电图异常	0(0.00)	0(0.00)
耳聋	0(0.00)	0(0.00)

表 4 转移性大肠癌原发部位与临床疗效的关系比较

原发部位	n	显效	有效	总有效率(%)
直肠	45	0	14	31.11
结肠	51	0	10	19.61

发、乏力、白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高和谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高, 均未发生血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、心电图异常和耳聋。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗效果影响因素分析 直肠组与结肠组患者治疗总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4); 肝脏组、肺组和其他组治疗

总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5); 初治组与复治组治疗总有效率比较, 差异具有显著性($P < 0.05$)(表6)。

3 讨论

化疗时晚期大肠癌治疗的重要手段, 其临床应用价值已被广泛认可。氟尿嘧啶是化疗中常用的基本药物, 临床研究指出其单药治疗大肠癌有效率约为20%^[7]。大量文献报道指出氟尿嘧啶与大剂量亚叶酸钙联合应用可提高治疗大肠癌的有效率, 与单用氟尿嘧啶治疗疗效比较存在显著差异^[8]。因此, 亚叶酸钙在与氟尿嘧啶联合应用中增敏效果确切。

临床研究表明, 亚叶酸钙本身无灭杀肿瘤能力, 患者服用后也不会产生明显不良反应^[9]。其在与氟尿嘧啶联合应用的增敏机制为氟尿嘧啶在人体内可正常代谢成为5-氟-2'-脱氧尿苷酸盐^[10], 5-氟-2'-脱氧尿苷酸盐能够与胸苷酸合成酶的巯基以及甲基四氢叶酸的甲叉相互结合, 形成稳定的共价三元复合物, 有效抑制了胸苷酸和三磷酸脱氧腺苷的分泌, 切断了三磷酸脱氧腺苷和DNA的合成, 从而发挥抑制肿瘤细胞繁殖和生长的效果^[11]。正常机体由于还原性叶酸浓度不高, 达不到三原复合物大量形成的要求, 因此导致氟尿嘧啶单独应用时效果不佳^[12]。针对上述情况, 外源性添加亚叶酸钙, 在患者体内转变成为甲基四氢叶酸, 从而促进了共价三元复合物的形成, 提高氟尿嘧啶的临床效果。但临床上对亚叶酸钙的使用剂量存在较大争议, 亚叶酸钙低剂量与高剂量的对照研究表明, 两种剂量临床疗效无明显差异, 但剂量过低时疗效不能够保证, 剂量过高时不良反应发生率有所增加^[13,14]。因此,

■应用要点

奥沙利铂、氟尿密啶联合亚叶酸钙或左亚叶酸钙治疗转移性大肠癌临床疗效确切, 具有较高的临床应用价值。

表 5 转移性大肠癌转移部位与临床疗效的关系比较

转移部位	n	显效	有效	总有效率(%)
肝脏	61	0	17	27.87
肺	35	0	4	11.43
其他	8	0	3	37.50

表 6 转移性大肠癌既往化疗情况与临床疗效的关系比较

既往化疗	n	显效	有效	总有效率(%)
初治组	39	0	17	43.59 ^a
复治组	57	0	7	12.28

^aP<0.05 vs 复治组。

本研究中给予患者中等剂量亚叶酸钙。由于亚叶酸钙为混旋体, 由左旋体和右旋体按照1:1比例合成, 其中右亚叶酸钙无活性成分; 而左亚叶酸钙是代谢为甲基四氢叶酸发挥其增敏效果的主要成分^[15]。

本研究结果显示, 左亚叶酸钙组与亚叶酸钙组临床疗效、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 表明两药临床疗效相似。直肠组与结肠组患者治疗总有效率比较, 差异无统计学意义; 肝脏组、肺组和其他组治疗总有效率比较, 差异无统计学意义; 初治组与复治组治疗总有效率比较差异具有显著性。表明原发部位和转移部位均不会影响治疗效果, 而既往是否接受化疗对临床疗效影响较大。

另外, 本研究中两组患者均发生不同程度食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口腔黏膜炎、手指脚趾麻木、脱发、乏力、白细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、TBIL升高和ALT升高等不良反应, 但多数患者为I-II级, 并无严重不良反应发生, 也未出现过敏反应。表明奥沙利铂、氟尿密啶联合亚叶酸钙或左亚叶酸钙治疗转移性大肠癌安全性较高。

总之, 奥沙利铂、氟尿密啶联合亚叶酸钙或左亚叶酸钙治疗转移性大肠癌临床疗效确切, 具有较高的临床应用价值。

■同行评价

本文设计尚可, 内容实用, 对临床医师有一定的参考价值。

4 参考文献

- 胡水清, 张玫. 大肠癌筛查研究进展. 中国肿瘤 2012; 21: 363-367
- 朱东, 刘小方, 梁丕霞, 徐有青. 螺旋CT诊断老年大肠癌162例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2951-2954
- Hazra A, Fuchs CS, Kawasaki T, Kirkner GJ, Hunter DJ, Ogino S. Germline polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and DNA methylation in colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 331-345 [PMID: 19936946 DOI: 10.1007/s10552-009-9464-2]
- 翟红珍, 台卫平. 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙治疗老年晚期大肠癌患者的临床研究. 北京医学 2012; 34: 4, 14
- 李韧, 曹京旭, 布洁, 宋薇, 史铭, 苏航. 氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂联合贝伐单抗治疗转移性结肠癌疗效观察. 武警医学 2009; 20: 224-226
- 陈烜鑫, 顾汉民, 黄建华, 徐道静. 奥沙利铂、亚叶酸钙、5氟尿嘧啶联合治疗进展期胃癌疗效和安全性的临床观察. 中国保健营养 2013; (01): 330
- 王佳蕾, 李进, 秦叔逵, 程颖, 张清媛, 刘天舒, 杨春康, 叶正宝, 徐衣, 郑磊贞, 胡春宏, 张沂平, 陶敏, 于志坚, 庄志祥. 雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心III期临床试验. 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 06-11
- Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A, Folli S, Cordiano C, Pinto E. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002; 26: 1160-1165 [PMID: 12209247]
- 王慧娟, 张雁山, 董雪山, 张振帅, 潘玉娇. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期大肠癌的疗效观察. 甘肃医药 2011; 30: 497-498
- 黄志荣, 曹齐生, 杜成荣, 丁德权, 何昌霞. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙行新辅助化疗治疗进展期胃癌的疗效研究. 河北医药 2013; 35: 538-539
- 王峰, 秦环龙. 大肠癌microRNA与DNA甲基化修饰相互调控的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 808-814
- Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMO1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400 [PMID: 16421419]
- 田忠凯, 郑瑾. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床疗效. 中外医疗 2010; (28): 98-99
- 赵亚恒. 用奥沙利铂联合氟尿嘧啶和四氢叶酸钙治疗晚期大肠癌的疗效观察. 求医问药(下半月) 2012; 10: 613-614
- 陈志和, 黄灵珍. 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗晚期大肠癌的临床观察. 医学理论与实践 2011; 24: 543-544

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

