

奥沙利铂、左亚叶酸钙和氟尿嘧啶化疗方案联合贝伐单抗靶向治疗转移性结肠癌的临床疗效观察

桂东

(中国人民解放军第一零五医院肿瘤二科, 安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探索奥沙利铂(OXA)、左亚叶酸钙(LV)和氟尿嘧啶(5-Fu)组成的FOLFOX-6化疗方案与贝伐单抗靶向联合应用治疗转移性结肠癌的临床效果及不良反应。方法 将76例转移性结肠癌患者选为研究对象,并依据患者就诊顺序分成两组,对照组38例患者单用FOLFOX-6化疗方案,观察组38例患者采用FOLFOX-6化疗方案与贝伐单抗靶向联合治疗,对比两组临床疗效及不良反应情况。结果 观察组患者疾病控制率(76.32%)和总有效率(60.51%)均较对照组(44.74%、23.68%)明显增加($P < 0.05$)。观察组患者无进展生存期(9.87 ± 1.23)月和总生存期(24.34 ± 2.04)月均较对照组(6.45 ± 1.10)月、(15.12 ± 1.62)月明显延长($P < 0.05$)。两组患者主要不良反应胃肠道反应、神经毒性、手足综合征、骨髓抑制发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 FOLFOX-6化疗方案与贝伐单抗靶向联合应用治疗转移性结肠癌近期和远期疗效均优于单用化疗方案治疗,且安全性较高,值得临床借鉴和推广应用。

关键词:化疗;贝伐单抗;靶向治疗;结肠癌

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.039

Clinical efficacy and adverse reactions of FOLFOX-6 chemotherapy combined with bevacizumab targeted therapy for metastatic colon carcinoma

GUI Dong

(Oncology Department II, The 105th Hospital of Chinese People's Liberation Army (PLA),
Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and adverse reactions of FOLFOX-6 chemotherapy combined with bevacizumab targeted therapy for metastatic colon carcinoma. **Methods** Seventy-six cases of metastatic colon cancer patients hospitalized were selected as the research subjects, and they were assigned into two groups on the basis of the consultation order. The 38 patients in the control group used FOLFOX-6 chemotherapy alone, while the 38 patients in the observation group used FOLFOX-6 chemotherapy combined with bevacizumab targeted therapy. Clinical curative effect and adverse reaction were compared between the two groups. **Results** The DCR (76.32%) and RR (60.51%) in the observation group were significantly higher than those in the control group (44.74%, 23.68%) ($P < 0.05$). The PFS (9.87 ± 1.23) months and OS (24.34 ± 2.04) months of the observation group were significantly longer than (6.45 ± 1.10) months, (15.12 ± 1.62) months in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidences of gastrointestinal reactions, neurotoxicity, hand foot syndrome and bone marrow suppression between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** FOLFOX-6 chemotherapy combined with bevacizumab targeted therapy in the treatment of metastatic colon carcinoma has a better short-term and long-term therapeutic effect and higher security than the single chemotherapy, which is worthy of clinical reference and promotion.

Key words: Chemotherapy; Bevacizumab; Targeted therapy; Colon cancer

[6] 吴秀美. 中西医结合上消化道出血的不足及其治疗新规[J]. 临床合理用药, 2015, 8(10): 97-98.

[7] 陈思如, 何夕昆, 李永仙, 等. 内镜下组织胶治疗胃静脉曲张进展的评述[J]. 现代消化及介入诊疗, 2014, 19(1): 33-35.

[8] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 93-94.

[9] 雷震, 常明泉, 陈黎, 等. 白芨的临床应用研究进展[J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1240-1242.

[10] 胡新颖. 浅谈大黄及其炮制品的制备和临床应用[J]. 医学信

息, 2015, 28(26): 300.

[11] 罗彩莲. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 中国当代医药, 2012, 19(12): 11-12.

[12] 宋海林, 王振祥, 王娟, 等. 高频单味中药组方治疗上消化道出血的效果观察[J]. 临床合理用药, 2014, 7(6): 65-66.

[13] 卢旺, 李婉玉. 肝硬变上消化道出血患者抗凝治疗的影响: 一项多中心回顾性研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(5): 720.

(收稿日期: 2016-03-17, 修回日期: 2016-07-15)

结肠癌是较为常见的一种消化道恶性肿瘤,其患病率随着人口老龄化的发展呈逐年上升的趋势,且每年全世界约有 40 万人死于结肠癌,不得不引起高度重视^[1-2]。临床研究认为^[3],结肠癌是一种由基因遗传或致癌环境导致的机体肠黏膜上皮细胞恶性病变,临床首选手术切除治疗,但患者易出现复发转移而影响其预后。随着临床研究的不断开展,分子靶向治疗在转移性结肠癌患者中逐渐推广,且与化疗药物联合应用可取得显著疗效^[4]。本研究采用奥沙利铂、左亚叶酸钙和氟尿嘧啶组成的 FOLFOX-6 化疗方案与贝伐单抗靶向治疗转移性结肠癌取得了显著效果并具有较高的安全性,可为临床应用提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将中国人民解放军第一零五医院 2011 年 1 月至 2013 年 1 月临床确诊并采取治疗的 76 例转移性结肠癌患者选为研究对象,经临床、CT 或超声、病理组织等检查确诊。资料显示,患者卡氏评分(KPS)≥70 分,其中男性 41 例,女性 35 例,年龄 36~73 岁,TNM 分期均为Ⅲ期 28 例和Ⅳ期 48 例。上述均排除痔疮、伴有严重慢性内科疾病、有心肌梗死或高血压病史、有化疗禁忌证、精神疾病或意识障碍患者等。依据患者就诊顺序将其分为对照组和观察组,每组 38 例,且两组一般资料经分析差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表 1。本研究经中国人民解放军第 105 医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者单用 FOLFOX-6 化疗方案,即奥沙利铂(OXA)100 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注 2 h,左亚叶酸钙(LV)400 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注 2 h,氟尿嘧啶(5-Fu)400 mg·m⁻²,第 1 天静脉滴注,5-Fu 2 400~3 000 mg·m⁻²在 46 h 内持续静脉泵入,以 2 周为 1 个周期。而观察组患者采用 FOLFOX-6 化疗方案与贝伐单抗靶向联合治疗,其中化疗方案同对照组,另外于每次化疗前静脉注

射贝伐单抗5.0 mg·kg⁻¹,30~60 min,以 2 周为 1 个周期,共治疗 4 个周期。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 /(岁, $\bar{x}\pm s$)	TNM 分期 (Ⅲ期/Ⅳ期)/例
对照组	38	20/18	62.56±4.34	15/23
观察组	38	21/17	61.48±3.56	13/25
$t(\chi^2)$ 值		(0.053)	1.186	(0.226)
P 值		0.818	0.239	0.635

1.3 疗效评定 近期疗效参照 RECIST 实体瘤疗效标准进行评价,共完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),计算总有效率 RR(CR+PR)和疾病控制率 DCR(CR+PR+SD)。记录无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。不良反应依据 WHO 毒性反应标准评定,共分为 0~Ⅳ级。

1.4 统计学方法 使用 SPSS14.0 统计学软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表示,组间差异分别采用 t 检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。两组比较采用 Logrank 检验。

2 结果

2.1 近期疗效比较 观察组患者 DCR(76.32%)和 RR(57.89%)均较对照组(44.74%、23.68%)明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。具体见表 2。

2.2 远期疗效比较 观察组患者 PFS(9.87±1.23)个月和 OS(24.34±2.04)个月,均较对照组(6.45±1.10、15.12±1.62)明显延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。具体见表 3 和图 1。

2.3 不良反应比较 两组患者主要不良反应胃肠道反应、神经毒性、手足综合征、骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体见表 4。

表 2 两组近期疗效比较

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/例(%)	DCR/例(%)
对照组	38	2	7	8	21	9(23.68)	17(44.74)
观察组	38	6	16	7	9	22(57.89)	29(76.32)
$\chi^2(Uc)$ 值			(3.161)			9.207	7.930
P 值			0.002			0.002	0.005

表 3 两组远期疗效比较/(月, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PFS	OS
对照组	38	6.45 ± 1.10	15.12 ± 1.62
观察组	38	9.87 ± 1.23	24.34 ± 2.04
χ^2 值		10.452	9.462
P 值		0.001	0.002

注:两组比较为 Logrank 检验。

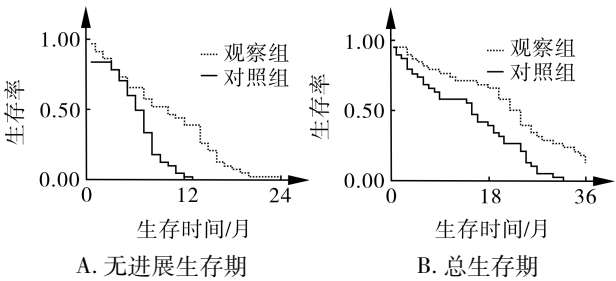


图 1 两组远期疗效 Kaplan-Meier 的生存率曲线

表 4 不良反应比较/例(%)

组别	例数	胃肠道反应	神经毒性	手足综合征	骨髓抑制
对照组	38	17(44.74)	3(7.89)	9(23.68)	19(50.00)
观察组	38	18(47.37)	4(10.53)	11(28.95)	20(52.63)
χ^2 值		0.053	0.000	0.271	0.053
P 值		0.818	1.000	0.603	0.818

3 讨论

结肠癌是目前已知最常见的恶性肿瘤之一,每年新增患病人数呈不断增长趋势,且患者死亡率也居高不下^[5]。手术切除是目前应用的主要治疗手段,但患者术后出现复发或转移是影响其预后的关键,有研究报告,对于病情为晚期或术后出现转移患者应用 FOLFOX 方案效果显著,成为目前临床治疗转移性结肠癌的一线用药方案^[6]。

转移性结肠癌的临床治疗已经取得了较大的进步,且临床研究认为结肠癌的发病具有血管生成依赖性,抗血管生成治疗成为临床研究关注的重点。近些年分子靶向治疗取得了较大的进步,已逐渐应用于转移性结肠癌的临床治疗,成为新的发展方向^[7]。贝伐单抗是一种针对血管内皮生长因子发挥作用的单克隆抗体,与血管内皮生长因子较高的亲和力和能促进血管内皮细胞的分裂,阻断血管生长,能够抑制肿瘤新生血管的形成而发挥抗肿瘤及抑制其生长和转移的作用,阻断病情恶化,目前已被 FDA 批准作为可与化疗方案联合应用治疗转移性结肠癌的一线药物^[8]。

本研究采用贝伐单抗靶向治疗与 FOLFOX-6 化

疗方案观察转移性结肠癌取得了显著疗效,结果显示联合观察组患者 DCR 和 RR 均较对照组有明显增加,而患者 PFS 和 OS 均较对照组有明显延长。结果说明贝伐单抗靶向治疗与 FOLFOX-6 化疗方案治疗转移性结肠癌能够取得显著疗效,且能够产生协同作用,有效控制患者病情进展,延长其生存期,与文献报告一致^[9]。

另外,两组患者主要不良反应胃肠道反应、神经毒性、手足综合征、骨髓抑制发生率比较差异无统计学意义。结果说明联合应用贝伐单抗并不会明显增加 FOLFOX 化疗方案的不良反应,且患者均能耐受,与文献报告一致^[10]。

综上所述,FOLFOX-6 化疗方案与贝伐单抗靶向联合应用治疗转移性结肠癌近期和远期疗效均优于单用化疗方案治疗,且安全性较高,是治疗转移性结肠癌的有效选择,值得临床借鉴和推广应用。

参考文献

[1] Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5- fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer; ECOG 3204 [J]. Cancer, 2013, 119 (8): 1521-1527.

[2] 刘志敏, 王晓翔. 29 例贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结肠癌的观察与护理[J]. 护理实践与研究, 2013, 10 (21): 41-43.

[3] 李洁, 陆明, 李健, 等. 贝伐珠单抗联合不同化疗方案治疗进展期结直肠癌 54 例分析[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32 (3): 194-197.

[4] 韩媛, 华于琴, 皇志琴, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗结肠癌患者的护理[J]. 当代医学, 2012, 18 (16): 119.

[5] Zhi J, Chen E, Major P, et al. A multicenter, randomized, open-label study to assess the steady-state pharmacokinetics of bevacizumab given with either XELOX or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68 (5): 1199-1206.

[6] 房智慧, 马会芳, 张凯, 等. 贝伐单抗联合 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (23): 3928-3930.

[7] 吴倩, 石燕, 陈丽, 等. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案治疗转移性结直肠癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18 (3): 224-228.

[8] Michael M, Zalberg J, Gibbs P, et al. A phase I trial of imatinib in combination with mFOLFOX 6-bevacizumab in patients with advanced colorectal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71 (2): 321-330.

[9] 冉凤鸣, 臧爱华. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结肠癌 1 例[J]. 药品评价, 2012, 9 (21): 45-46.

[10] 吕瑶, 石燕, 王治宽, 等. 贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案优化治疗晚期结肠癌的疗效观察[J]. 癌症进展, 2014, 12 (6): 593-596.

(收稿日期: 2016-02-17, 修回日期: 2016-07-07)