

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.011

文章编号: 1005-8982(2016)02-0051-04

临床论著

XELOX 和 OLF 化疗方案治疗 *K-ras* 基因突变型老年晚期大肠癌的疗效分析

练英妮,毛进星,曾志坚,陈玉兰,高婷花,黄金杜
(广东省肇庆市第一人民医院 肿瘤科,广东 肇庆 526000)

摘要:目的 比较分析 *K-ras* 基因突变型老年晚期大肠癌患者接受奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)和奥沙利铂联合氟尿嘧啶(OLF)化疗方案的疗效。**方法** 分析 2009 年 1 月-2012 年 8 月该院收治的经基因分析确诊为 *K-ras* 基因突变型晚期大肠癌病例,共 106 例。其中接受 XELOX 化疗者 56 例,接受 OLF 化疗者 50 例,并比较分析两组接受化疗后发生毒副反应、客观缓解率、疾病控制率、无进展生存期、总生存期的差异。**结果** OLF 组骨髓抑制、恶心呕吐、静脉炎、心脏毒性的发生率高于 XELOX 组,而腹泻的发生率 XELOX 组要明显高于 OLF 组,在口腔炎及神经毒性的发生率上,两组差异无统计学意义。两组客观缓解率、疾病控制率、无进展生存期和总生存期差异无统计学意义。**结论** XELOX 治疗 *K-ras* 基因突变型老年晚期结肠癌具一定疗效,相对安全,可提高患者的生存质量。

关键词: *K-ras* 基因;大肠癌;化学疗法

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Efficacy of XELOX and OLF chemotherapy in advanced colorectal cancer patients with *KRAS* gene mutations

Ying-ni Lian, Jin-xing Mao, Zhi-jian Zeng, Yu-lan Chen,
Ting-hua Gao, Jin-du Huang
(Department of Oncology, the First People's Hospital of Zhaoqing,
Zhaoqing, Guangdong 526000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of XELOX and OLF chemotherapy in advanced colorectal cancer patients with *KRAS* gene mutations. **Methods** *KRAS* mutations were found in 106 colorectal cancer patients in our hospital from January 2009 to August 2012. Among them, 56 cases received XELOX chemotherapy, 50 cases received OLF chemotherapy. The toxic and side effects, objective response rate, disease control rate, progression-free survival, and overall survival were compared between the two groups after chemotherapy. **Results** The incidences of bone marrow suppression, nausea and vomiting, phlebitis, cardiotoxicity in the OLF group were higher than those in the XELOX group, while the incidence of diarrhea in the XELOX group was significantly higher than that in the OLF group. There was no significant difference in the incidence of stomatitis or neurotoxicity, objective response rate, disease control rate, progression-free survival or overall survival between the two groups. **Conclusions** Compared with OLF, XELOX appears to be a relatively safe and effective chemotherapy and can improve the patient's quality of life.

Keywords: *KRAS* gene; colorectal cancer; chemotherapy

大肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,死亡率虽有所下降,发病率却逐年增加^[1-2],其起病隐匿,确

诊的患者中约 40%的患者已是晚期,25%的患者已失去手术机会,该人群中发生 *K-ras* 基因突变的几率

收稿日期:2015-09-14

可高达 35.6%^[9], *K-ras* 基因突变状态提示大肠癌预后不良, 虽未能预测患者的总生存期和贝伐珠单抗的临床疗效, 却不妨碍其从 5- 氟尿嘧啶化疗中获益^[6], 抗肿瘤治疗能有效改善 *K-ras* 突变型晚期大肠癌患者的预后。由于 5- 氟尿嘧啶毒性反应大, 老年人的晚期大肠癌患者往往难以耐受, 因此优化化疗方案颇具临床意义。本研究通过比较分析奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)和奥沙利铂联合氟尿嘧啶(OLF)的临床疗效, 为 *K-ras* 基因突变型老年晚期大肠癌患者拟定化疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 1 月 -2012 年 8 月在广东省肇庆市第一人民医院收治的晚期大肠癌患者, 经测定 *K-ras* 基因突变状态, 对纳入病例按随机数表法分组, 与患者授权家属签署化疗知情同意后进行治疗。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②病理确诊为大肠癌且携带突变型 *K-ras* 基因; ③符合 2003 年的国际抗癌联盟和美国肿瘤联合会联合制定的 TNM 分期法 VI 标准; ④在此次化疗前均为接受过放疗及手术治疗; ⑤Karnofsky 评分 ≥ 70 分; ⑥随访资料完整。排除标准: ①随访资料缺失; ②因病情变化, 化疗 < 6 个周期者; ③随访期间于外院接受过其他化疗用药者; ④近期有心绞痛发作史。经统计, XELOX 组纳入病例 56 例, OLF 组纳入病例 50 例, 两组在性别、年龄、病灶部位、病理类型、临床分期差异无统计学意义。

1.2 化疗方案

所有患者在化疗均测定血常规及肝肾功能, 如未见异常, 可行化疗, 初拟化疗周期为 6 个周期, 如病情出现进展, 可增加疗程, 但不超过 15 个化疗周期。XELOX 组: 奥沙利铂(乐沙定) $85 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 溶于 5% 葡萄糖 250 ml 中静脉滴注, 滴注 2 ~ 4 h, 第 1 天; 卡培他滨片(希罗达) $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$, 2 次 /d, 早、晚各 1 次, 餐后 30 min 内用水吞服, 维持 1 ~ 14 d。XELOX 组以 3 周(21 d)为 1 个周期。OLF 组: 奥沙利铂(乐沙定) $85 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$; 5- 氟尿嘧啶 $1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 溶于 5% 葡萄糖 250 ml 中静脉滴注, 滴注 22 h, 维持 1 ~ 2 d; 亚叶酸钙(CF) $400 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 1 天, 缓慢静脉滴注。OLF 组以 2 周(14 d)为 1 周期。经 2 个化疗周期, 对各组进行疗效评价。

1.3 随访方法

化疗开始后, 每周复查血常规, 每周行肝肾功能检查, 化疗前、后均行心电图检查, 如出现胸闷、心悸、胸痛症状者, 急查心电图, 据病情做相应处理, 每月行头颅、胸、腹、盆腔 CT 评估病情进展, 对化疗前未发生骨转移者, 每个月检查 ECT, 如病情出现进展及时则终止 CT 及 ECT 检查。住院期间, 记录各患者的化疗反应, 出院后定期行电话随访, 记录伴随症状及存活状态。

1.4 疗效评估

近期疗效评价需评估化疗毒性反应, 并根据 WHO 实体瘤评价标准判断缓解状态: ①完全缓解(complete response, CR): 经化疗, 病灶完全消失, 且超过 1 个月未复发; ②部分缓解(partial response, PR): 肿瘤体积缩小 $> 50\%$, 且 1 个月内无增大; ③稳定(stability of disease, SD): 肿瘤体积缩小 $< 50\%$, 或瘤体增大 $< 25\%$; ④进展(progress of disease, PD): 肿瘤体积增大 $> 25\%$, 或出现新的病变。并在该基础上计算客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR), 公式如下: 客观缓解率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数; 疾病控制率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 稳定例数) / 总例数。远期疗效观察以无进展生存期(progress free survival, PFS) 和总生存期(overall survival, OS) 作为评价指标。本研究中, 无进展生存期是指自化疗之日起到肿瘤出现继发性生长的时间跨度, 而总生存期是指自化疗之日起到患者死亡的时间跨度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析, 两组化疗毒副反应的差异用病例对照研究的 MH χ^2 检验进行比较分析。通过 Log-rank 检验进行生存时间的单因素分析, 并用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期临床疗效

两组化疗毒副反应的比较, 骨髓抑制、恶心呕吐、静脉炎、心脏毒性的发生率 OLF 组高于 XELOX 组, 差异有统计学意义, 而腹泻的发生率 XELOX 组要明显高于 OLF 组, 经止泻、补液处理, 腹泻均能得到控制, 在口腔炎及神经毒性的发生率, 两组比

较差异无统计学意义。通过两组的近期疗效的比较,见附表。XELOX 组部分缓解 28 例,缓解率为 50.0%,稳定者 16 例,稳定率为 28.6%,1 个月出现进展的 12 例,发生率 21.4%,客观缓解率为 50%,疾

病控制率 78.6%,OLF 组部分缓解 26 例,缓解率为 52%,稳定者 14 例,稳定率为 28%,1 个月出现进展的 10 例,发生率 20%,客观缓解率为 52%,疾病控制率 80%,两组均无完全缓解病例,在客观缓解

附表 两组化疗近期疗效的比较

项目	例数		OR 值	95%CI 值		P 值
	XELOX	OLF		下限	上限	
骨髓抑制	7	25	0.1429	0.0599	0.3406	0.0000
恶心呕吐	12	30	0.1818	0.0826	0.4004	0.0000
腹泻	27	5	8.3793	2.9930	23.4592	0.0001
静脉炎	2	28	0.0291	0.0095	0.0895	0.0000
口腔炎	7	7	0.8776	0.5326	1.4460	0.6082
神经毒性	14	18	0.5926	0.2902	1.2100	0.1508
心脏毒性	1	4	0.1636	0.0335	0.7990	0.0253
客观缓解率	28	26	0.9231	0.6226	1.3686	0.6904
疾病控制率	44	40	0.9167	0.6101	1.3772	0.6753

注:心脏毒性分级按 CTCAE 4.0 版本^[6]标准进行,最常见的心脏毒性反应为心律失常、心绞痛和无症状性心肌缺血,本研究尚未出现 II 级损伤

率及疾病控制率差异无统计学意义。

2.2 远期疗效

截止至 2015 年 8 月 31 日,XELOX 组 56 例患者中,54 例(96.4%)死亡,平均无进展生存期的约 5.0 个月,半数无进展生存期约为 4.0 个月,平均总生存期 14.2 个月,半数总生存期约 12 个月,1 年生存率约为 85.7%,2 年生存率约为 19.6%,3 年生存率约为 3.6%,OLF 组 50 例患者中,48 例(96%),平均无进展生存期的约 5.2 个月,半数无进展生存期约为 4.0 个月,平均总生存期 13.9 月,半数总生存期约 12 月,1 年生存率约为 82.0%,2 年生存率约为 18.0%,3 年生存率约为 4.0%。经 Long-rank 检验, $\chi^2=0.585, P=0.445$,两组无进展生存期的差异无统计学意义,见图 1。经 Long-rank 检验, $\chi^2=0.171, P=$

0.679, 两组总生存时间比较差异无统计学意义,见图 2。

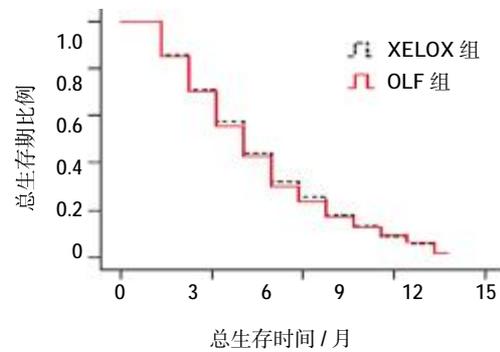


图 2 化疗对总生存期的影响

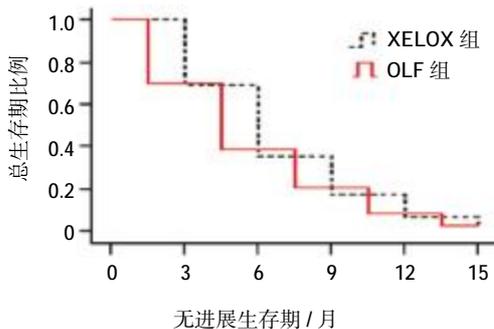


图 1 化疗对无进展生存期的影响

3 讨论

近年来,检测基因状态是监测和管理癌症人群的重要手段^[6],K-ras 基因编码的 Ras 蛋白具有 GTP 酶活性,该蛋白通过信号通路介导细胞的增殖、分化及凋亡,RAS 基因突变通常会导致信号通路活化,推动结直肠癌的发生、发展^[7],由于 K-ras 基因突变导致细胞无限分裂和增殖,携带突变型 K-ras 基因的癌症患者往往预后不良,但 K-ras 基因突变状态并不影响以氟尿嘧啶为基础的化疗效果^[8],也有研究^[9]认为 FOLFOX 化疗方案时,K-ras 突变型患者较野

生型患者有获益趋势,可见化疗仍是控制 *K-ras* 基因突变型晚期结肠癌患者的病情进展,提高生活质量,延长生存期的重要手段。与年轻患者比较,老年大肠癌患者具有自身的特殊情况,如营养差,免疫力弱,各器官功能退化等,在拟定化疗方案时,既要考虑化疗方案的有效性,也要兼顾患者对化疗的耐受性。

氟尿嘧啶是大肠癌的主要化疗药物之一,具有较短的半衰期,约 20 min,降解迅速^[10],难持续维持有效的血药浓度。亚叶酸钙(CF)本身不是化疗药物,但它是氟尿嘧啶的增效剂,两者联合使用能有效提高氟尿嘧啶的疗效,从而避免产生因大剂量滴注氟尿嘧啶引起的毒副作用,但由于滴注时间长,输液性静脉炎的发生风险高,均不便于患者接受。

卡培他滨自身不具有细胞毒性,却能选择性作用于肿瘤细胞,在细胞中通过胸腺磷酸化酶的催化作用转化为氟尿嘧啶,抑制细胞分裂、干扰 RNA 和蛋白质的合成。因胸腺磷酸化酶在正常组织细胞中的含量低,而在肿瘤细胞中含量高^[11],使得卡培他滨较氟尿嘧啶更具选择性,毒副作用相对降低,胸腺磷酸化酶过度表达也增加了肿瘤细胞对卡培他滨的敏感性^[12-13],从而弥补了氟尿嘧啶快速降解的不足。当卡培他滨与奥沙利铂联合使用时,肿瘤细胞内产生更高水平的胸腺磷酸化酶,能获得更好的中位无进展生存期及中位总生存期,且耐受性好^[14]。

本研究提示两组客观缓解率、疾病控制率、无进展生存期和总生存期差异无统计学意义,在口腔炎及神经毒性的发生率,两组差异无统计学意义。OLF 组骨髓抑制、恶心呕吐、静脉炎、心脏毒性的发生率高于 XELOX 组,而 XELOX 组腹泻的发生率要明显高于 OLF 组,经对症支持各患者均能耐受。总体而言,卡培他滨的不良反较氟尿嘧啶低,能口服给药,减少了输液性并发症,便于携带,更为患者所接受。由于样本量、随访方法、试验设计等因素存在局限性,本研究有待进一步论证。

参 考 文 献:

- [1] Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010[J]. *Cancer Research and Treatment*, 2013, 45(1): 1-14.
- [2] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. *CA*, 2014, 64(2): 104-117.
- [3] Demes M, Scheil-Bertram S, Bartsch H, et al. Signature of microsatellite instability, KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy[J]. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2013, 4(2): 182-192.
- [4] Southward K, Hutchins G, Handley K, et al. K-ras mutation is a negative prognostic marker, and does not preclude benefit from 5-fu in stage II/III colorectal cancer[C]. *Journal of Pathology*, 2011, 224: S4.
- [5] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02[S/OL]. (2009-09-15) [2011-12-30].
- [6] 郭端英,姚吉龙,梁玉蝉,等. KRAS 和 BRCA1/2 基因突变状态对卵巢上皮癌患者预后的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(22): 31-34.
- [7] Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive ras in developmental disorders and cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7(4): 295-308.
- [8] Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy[J]. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(15): 4830-4835.
- [9] Carsten B, Igor B, Anatoly M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(5): 663-671.
- [10] Li M, Liang Z, Sun X, et al. A polymeric prodrug of 5-fluorouracil-1-acetic acid using a multi-hydroxyl polyethylene glycol derivative as the drug carrier[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112888.
- [11] Mori K, Hasegawa M, Nishida M, et al. Expression levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues[J]. *International Journal of Oncology*, 2000, 17(1): 33-41.
- [12] Morita T, Matsuzaki A, Tokue A. Enhancement of sensitivity to capecitabine in human renal carcinoma cells transfected with thymidine phosphorylase cDNA[J]. *International Journal of Cancer*, 2001, 92(3): 451-456.
- [13] Ishikawa T, Sekiguchi F, Fukase Y, et al. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumors in human cancer xenografts[J]. *Cancer Research*, 1998, 58(4): 685-690.
- [14] Petrioli R, Bargagli G, Lazzi S, et al. Thymidine phosphorylase expression in metastatic sites is predictive for response in patients with colorectal cancer treated with continuous oral capecitabine and biweekly oxaliplatin[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2010, 21(3): 313-319.

(张西倩 编辑)