

我院2011—2014年结直肠癌患者化疗用药分析

邵宵辉*,张玲芳,张旭霞#,刘 乐,彭艳艳,杨 静,李红玲(甘肃省人民医院肿瘤内科,兰州 730000)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4485-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.07

摘要 目的:为结直肠癌患者化疗提供方案以及用药参考。方法:查阅我院2011—2014年化疗的结直肠癌住院患者的病历及医嘱,对化疗方案和药物的使用及用药不合理现象进行回顾性统计、分析。结果:共纳入结直肠癌患者593例,化疗频次1 940次,主要从化疗的适应证、方案的选择、化疗过程、化疗的时间及周期等方面对化疗方案选择进行分析;用药不合理409例,主要从药物剂量、溶剂选择、药物浓度等方面进行统计分析,不合格率为21.08%。结论:我院结直肠癌患者抗肿瘤药的使用以及化疗方案的选择基本合理,但仍存在一定的不足,在今后的临床应用中,有待进一步改进。

关键词 结直肠癌;化疗;抗肿瘤药;合理用药

Analysis of the Application of Antineoplastic Drugs in Patients with Colorectal Cancer in Our Hospital during 2011-2014

TAI Xiao-hui, ZHANG Ling-fang, ZHANG Xu-xia, LIU Le, PENG Yan-yan, YANG Jing, LI Hong-ling (Dept. of Medical Oncology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for medication and chemotherapy in patients with colorectal cancer. METHODS: Through retrospective study, case histories and doctor's advice of the colorectal cancer patients receiving chemotherapy in our hospital during 2011-2014 were consulted to analyze the chemotherapy, medication and irrational drug use. RESULTS: A total of 593 cases of colorectal cancer patients with chemotherapy frequency of 1 940 times were collected to analyze the choice of chemotherapy regimen mainly from the following aspects: indications of chemotherapy, choice of chemotherapy regimen, chemotherapy process and chemotherapy period. There was 409 cases of irrational drug use according to the analysis of drug dosage, selection of solvents and drug concentration, the unqualified rate was 21.08%. CONCLUSIONS: The medication and chemotherapy in patients with colorectal cancer in our hospital are basically rational, but there are still certain problems and shortcomings. In future clinical applications, the medication and chemotherapy need to be improved.

KEYWORDS Colorectal cancer; Chemotherapy; Antineoplastic drug; Rational drug use

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率呈逐步上升趋势,发病率位居恶性肿瘤第3位,且发病年龄明显前移^[1]。目前对结直肠癌的治疗以手术为主,术后依据分期等相关因素行辅助化疗以减少复发率,延长生存时间^[2]。近20年来,无论是针对术后结直肠癌的辅助化疗还是转移性结直肠癌的化疗均取得了令人鼓舞的进展,其中对于转移性结直肠癌患者,联合化疗较仅给予支持治疗中位生存期可延长13~20个月^[3]。根据2008年世界卫生组织(WHO)公布的数据^[4],北美结直肠癌患者5年生存率为61%,而我国结直肠癌患者5年生存率仅为32%。分析原因,一是早期发现比例低,二是结直肠癌的诊治不够规范。结直肠癌化疗方案的选择及在化疗执行过程中存在的问题会影响化疗的疗效和不良反应,在结直肠癌化疗实施过程中,应依照循证医学,并结合患者的基本情况;合理有效的治疗方案有助于延长患者的生存期,减轻痛苦并提高生存质量,降低治疗费用等。本文通过归纳我院结直肠癌抗肿瘤药的使用现状,分析用药合理性,发现并纠正临床不合理用药现象,以期今后的临床合理用药提供依据,促进

肿瘤患者化疗的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院2011—2014年全部接受化疗的结直肠癌住院患者593例作为研究对象,分析其所用方案、周期及相关用药的方法。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,设计并填写《结直肠癌患者药物使用情况调查表》,该表包括患者的姓名、年龄、性别、分期,化疗时间、剂量、溶剂、给药途径等。根据《NCCN结直肠癌治疗指南》(2014版)、《结直肠癌诊疗规范2013版》、《中国药典》(2010年版)及相关药品说明书等,分析抗肿瘤药应用的合理性。

2 结果

2.1 患者的基本情况

在纳入研究的593例结直肠癌患者中,以中老年患者为主,其中年龄最小24岁,最大81岁,中位年龄56.7岁。男女比例为1.25:1。共有化疗医嘱1 940条,人均接受化疗3.27个周期,最短的1个周期,最长的14个周期。患者的基本情况见表1。

2.2 用药情况

2.2.1 化疗类型 我院化疗类型中,以结直肠癌手术或放疗之后的辅助化疗为主,其次为不能手术切除的患者推荐使用

* 医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤的化疗。电话:0931-8281564。E-mail:taixheart@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤的化疗。电话:0931-8281564。E-mail:Doczh01@163.com

的一线、二线化疗方案,术前的新辅助化疗及其他化疗类型较少。化疗类型见表2。

表1 患者的基本情况(例)

Tab 1 Basic condition of patients(case)

n	化疗 频次	性别		年龄			分期			
		男	女	<45岁	45~59岁	≥60岁	I期	II期	III期	IV期
593	1 940	329	264	310	828	802	25	574	697	644

表2 化疗类型

Tab 2 Type of chemotherapy

化疗类型	例数	化疗类型	例数
新辅助化疗	26	二线化疗	251
辅助化疗	1 296	靶向治疗	15
一线化疗	348	其他	108

2.2.2 化疗方案 我院在化疗方案的选择中,以联合用药为主。结直肠癌化疗方案排名前3位的依次为替加氟联合奥沙利铂、氟尿嘧啶联合奥沙利铂、伊立替康联合奥沙利铂方案。总体与指南及规范相符合,但亦存在部分医师将伊立替康作为术后辅助化疗的药物。部分II期患者未检测DNA错配修复(MMR)状态选择氟尿嘧啶单药化疗,不能从化疗中获益。化疗方案的选择见表3。

表3 化疗方案的选择

Tab 3 Choice of chemotherapy regimen

用药方式	方案	例数
联合用药	替加氟+亚叶酸钙+奥沙利铂	936
	氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂	527
	伊立替康+亚叶酸钙+奥沙利铂	176
	希罗达+奥沙利铂	135
	替吉奥+奥沙利铂	116
	替吉奥+伊立替康	6
单药	希罗达单药	25
	替吉奥单药	19

2.2.3 抗肿瘤药应用合理性 1 940条化疗医嘱中,共172条给药剂量不合理,占不合理用药的42.05%。溶剂选择不正确占不合理用药的11.98%,主要为奥沙利铂溶剂选用不当,如奥沙利铂使用生理盐水作溶剂。71条医嘱给药浓度不合理,占不合理医嘱的17.36%。有57例次未给予组间间隔液,占13.94%。抗肿瘤药不合理使用情况见表4。

表4 抗肿瘤药不合理使用情况

Tab 4 Manifestation of the irrational use of antineoplastic drug

不合理医嘱	频数	比例, %
药物剂量	172	42.05
溶剂选择	49	11.98
药物浓度	71	17.36
给药顺序	39	9.54
给药速度	21	5.13
间隔液	57	13.94

3 讨论

3.1 化疗现状分析

化疗在结直肠癌的治疗中占有重要地位,而做到合理、规范的化疗,则能取得最好的治疗效果。本文通过回顾性分析,总结出我院结直肠癌的化疗现状。

3.1.1 化疗的适应证 依据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南及我国结直肠癌诊疗规范,在辅助治疗中,III期结直肠癌

患者化疗可使术后总的5年生存率提高15%~20%^[5]。II期结直肠癌患者术后辅助治疗存在争议,但对具有预后不良因素的高危II期患者应推荐术后辅助化疗,当考虑对II期患者行单药氟尿嘧啶辅助化疗时,还需要考虑微卫星不稳定(Microsatellite instability, MSI)和DNA错配修复蛋白缺失(Mismatch repair, dMMR)。目前认为II期患者中存在MMR/微卫星高度不稳定(MSI-H)提示预后较好,但MMR/MSI-H的II期患者不能从单药氟尿嘧啶的辅助化疗中获益,甚至是有害的。因此,对于II期患者行单药氟尿嘧啶化疗时,建议检测MMR状态。如为dMMR或MSI-H,而不伴其他高危因素者,则不建议化疗^[6-7]。建议对I期结直肠癌患者不行辅助化疗,而本调查中25例I期结直肠癌患者和部分II期辅助化疗患者无高危因素,故选择化疗既加重患者经济负担又增加化疗相关风险,却不能从化疗中获益,存在一定程度上的过度治疗。

3.1.2 化疗方案的选择 化疗方案的选择应根据患者的分期、手术方式、高危因素、体质状况等情况决定,最常用的药物包括氟尿嘧啶类化合物、奥沙利铂和伊立替康,常以联合方案应用。对于晚期患者,可选择联合化疗,在疾病进展后一线和二线可互换使用。在辅助化疗中,从最早的单药氟尿嘧啶到如今的新药奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨及靶向等药物的相关应用研究,如今,氟尿嘧啶联合奥沙利铂为结直肠癌辅助化疗的标准方案,在氟尿嘧啶类药物中,卡培他滨与氟尿嘧啶相比,用药方便且安全性更好^[8],替加氟作为氟尿嘧啶的衍生物,其抗癌作用与氟尿嘧啶相似,但作用更持久,毒性更低^[9]。替吉奥作为新型氟尿嘧啶类药物,在临床应用疗效高、不良反应少,给药方便,成为结肠癌辅助治疗的一个新趋势^[10]。伊立替康及靶向药物贝伐单抗、西妥昔单抗等在结直肠癌的辅助治疗中没有显示出生存优势,因此不推荐用于术后辅助化疗^[11-12]。

3.1.3 化疗过程中的评估 部分患者入院时已出现肿瘤的进展或未对疾病进行全面评估,但医师仍旧延续上次的化疗方案,期间患者出现进展无法判定具体时间,影响进一步治疗。如,3例患者入院时检查示肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)较上次持续升高,而临床医师未行进一步检查继续原方案治疗,追踪后了解到患者肿瘤复发。

3.1.4 化疗时间及周期 有研究表明,手术与开始化疗间隔的时间,每延迟4周,将降低14%的总生存率,因此术后患者身体状况恢复后应尽快开始化疗^[13]。依据NCCN指南,结直肠癌的化疗方案一般14~21d为1个周期。在纳入研究的1 940条化疗医嘱中,辅助化疗1 112条,人均接受化疗次数不足4个周期,明显少于指南推荐的6个月时间;部分化疗周期间隔时间不规范,主要为间隔时间较长。

3.1.5 其他 化疗期间,用药指导不够,防治不够全面。如,伊立替康的剂量限制性毒性反应迟发性腹泻。一方面可通过检测尿苷二磷酸葡萄糖转移酶(UGT1A1)预测;另一方面可提前向患者告知,出现腹泻及时报告及处理。奥沙利铂可引起外周神经毒性,在用本品时低温可致喉痉挛,故不得食用冰冷食物或冰水漱口。另外,化疗期间患者容易出现便秘,应提前告知及给予对症处理以防止出现肠梗阻。

3.2 抗肿瘤药使用合理性分析

抗肿瘤药的不合理使用可能导致药效降低、毒性增加,产生严重甚至致命的不良反应,是临床用药中需要密切关注的问题。通过调查分析,我院结直肠癌抗肿瘤药的使用主要存在以下问题。

3.2.1 抗肿瘤药的给药剂量 部分病例缺少体表面积,说明抗肿瘤药给药剂量科学性不足。抗肿瘤药剂量大多偏低,少数低于有效剂量,主要表现为伊立替康,联合用药推荐剂量为180 mg/m²,每2周1次,而本调查发现伊立替康用量最小者为120 mg,查阅病历发现患者体表面积1.79 m²,且既往无化疗后骨髓抑制。给药剂量过大可导致患者对化疗的不耐受性增加,甚至增加患者的病死率。减少剂量可使化疗敏感肿瘤患者的首次化疗失败。因此,考虑药物安全性的同时也不应忽视其有效性。

3.2.2 抗肿瘤药的溶剂选择 奥沙利铂使用生理盐水做溶剂时,生成类似顺铂的二氨二氯铂及水化后的杂质,使奥沙利铂的疗效降低,不良反应增加。不同溶剂的稀释会影响化疗药的稳定性和酸碱度,选择适宜的溶剂可降低抗肿瘤药的毒副作用。

3.2.3 药物浓度和给药速度 输液浓度和滴注速度直接关系到抗肿瘤药的疗效和不良反应。给药浓度过高主要表现在替加氟的给药浓度上,替加氟说明书规定应溶于5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液500 ml中滴注3~4 h,而医嘱存在应用250 ml载体溶剂稀释,造成药物浓度过高,滴注时间缩短;药物浓度过高可导致药物毒性增大和静脉刺激等不良反应。伊立替康药品说明书规定静脉滴注时间为90 min,在90 min内静脉滴注活性代谢产物能达到最大浓度,从而达到最大的抑制肿瘤细胞的目的。而临床中部分医嘱采用500 ml液体,容易超过90 min使药效减弱。替加氟进入体内缓慢释放氟尿嘧啶,半衰期可达5~18 h,所以常规速度静脉滴注即可;氟尿嘧啶体内代谢只有15~30 min,每次静脉滴注时间不得少于6~8 h,必要时可用输液泵连续给药。

3.2.4 抗肿瘤药的给药顺序 常用化疗方案一般为联合用药,因此抗肿瘤药的合理使用也体现在给药顺序上。应用时应遵循以下特点:一是相互作用特点。有些抗肿瘤药之间会发生相互作用,从而增加疗效或毒性。二是刺激性原则。有时根据药物的局部刺激性大小,刺激性大者先用。三是肿瘤细胞增殖动力学特点。周期非特异性药物(CCN SA)先用,周期特异性药物(CCSA)后用。因为有效的CCNSA可使G0期细胞进入增殖周期,为CCSA发挥作用创造条件。在本次调查中发现,39例未采用正确的给药顺序,常见的问题是奥沙利铂、伊立替康在氟尿嘧啶后输注,违反了细胞动力学原则。

3.2.5 组间间隔液的使用 在化疗过程中,静脉用抗肿瘤药不仅应单独给药,而且应该使用组间间隔液冲洗静脉管路,避免液体之间发生配伍变化。氟尿嘧啶与亚叶酸钙配伍,会出现肉眼观察不到的微粒物质。奥沙利铂与0.9%氯化钠注射液存在配伍禁忌,因此两组间宜给予适量的5%葡萄糖注射液进行冲管。奥沙利铂与5-氟尿嘧啶存在配伍禁忌,后者会导致前者的降解,应在奥沙利铂与5-氟尿嘧啶之间应用5%葡萄糖注射液冲管,以免发生不良反应或影响疗效。

本次调查结果表明,我院结直肠癌化疗方案部分为结直肠癌专家组推荐方案,大部分从推荐方案衍生而来。临床医师在制订化疗方案时,已充分考虑到了不同肿瘤、不同病理分型、不同分期及患者的病理生理状态,制定的化疗方案基本正确、合理,抗肿瘤药的使用基本合理,但在部分药物的具体应用上,仍存在一定的不足,在今后的临床用药中仍有待改进,以最大程度保障肿瘤患者的用药安全。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277.
- [2] Grávalos C, García-Escobar I, García-Alfonso P, et al. Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(8):526.
- [3] Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):263.
- [4] Coleman MP, Quaresima M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(8):730.
- [5] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3109.
- [6] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):247.
- [7] Bosman FT, Yan P, Tejpar S, et al. Tissue biomarker development in a multicentre trial context: a feasibility study on the PETACC3 stage II and III colon cancer adjuvant treatment trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17):5528.
- [8] Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26):2696.
- [9] Hsiao SC, Lin JF, Chuang MT. Retrospectively comparative evaluation of the first- and second-line chemotherapy with campto and oxaliplatin combined with oral tegafur/uracil (UFT)/leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Int Surg*, 2009, 94(4):298.
- [10] Shiroo K, Ohtsu A, Takada H, et al. Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 100(11):2355.
- [11] Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study[J]. *BMC Med*, 2011, 9:10.
- [12] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1):11.
- [13] Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(22):2335.

(收稿日期:2014-09-16 修回日期:2015-01-05)

(编辑:晏妮)