

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.024

FOLFOX4 方案联合超细化综合干预对晚期结直肠癌患者疗效及生活质量的影响

杜家宜, 孙国贵, 曹艳兵, 王莹

(河北省唐山市人民医院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨 FOLFOX4 方案联合超细化综合干预对晚期结直肠癌患者的疗效及生活质量的影响。方法 选择医院 2015 年 3 月至 2016 年 9 月收治的结直肠癌晚期患者 126 例, 采用随机数字表法分为两组, 各 63 例。两组患者均采用 FOLFOX4 方案化疗(简称化疗), 第 1~2 天, 2 h 内静脉滴注亚叶酸钙 200 mg/m², 静脉注射氟尿嘧啶 400 mg/m², 24 h 持续静脉滴注氟尿嘧啶 600 mg/m², 在此基础上 6 h 内静脉滴注奥沙利铂 85 mg/m², 后停药 12 d, 以 2 周为 1 个周期, 共 4 个周期。观察组患者在此基础上给予超细化综合干预。结果 观察组临床控制(DCR)率为 90.48%, 与对照组的 88.89% 相近($P>0.05$); 与治疗前比较, 两组患者治疗后国际癌症患者生存质量测评量表(EORTC QLQ-C30)中文版评分中社会功能、躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能评分均明显升高, 癌性疲乏、癌性疼痛、食欲减退及睡眠障碍评分均明显降低, 且观察组改善程度更显著($P<0.05$)。主要不良反应为血液毒性、恶心呕吐、口腔炎、肝功能损害、腹泻、脱发、神经毒性。除脱发外, 观察组 I~II 度不良反应发生率均低于对照组; 除肝功能损害外, 观察组 III~IV 度不良反应发生率均低于对照组, 其中恶心呕吐发生率显著低于对照组($P<0.05$)。结论 FOLFOX4 方案联合超细化综合干预对结直肠癌晚期患者的临床疗效显著, 可显著改善患者的生活质量, 减少化疗的不良反应, 值得推广。

关键词: FOLFOX4; 结直肠癌; 晚期; 生活质量; 疗效; 超细化综合干预

中图分类号: R969.4; R979.1; R473.73

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)08-0074-04

Clinical Effect of FOLFOX4 Regimen Combined with Ultrafine Comprehensive Intervention for Treating Patients with Advanced Colorectal Cancer and Its Effect on Quality of Life

Du Jiayi, Sun Guogui, Cao Yanbing, Wang Ying

(Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the effect of FOLFOX4 regimen combined with ultrafine comprehensive intervention for treating patients with advanced colorectal cancer and its effect on quality of life. **Methods** Totally 126 patients with advanced colorectal cancer admitted to our hospital from March 2015 to September 2016 were divided into two groups according to random number table method, 63 cases in each group. The two groups were treated with FOLFOX4 chemotherapy regimen, day 1-2, the patients were given intravenous drip of 200 mg/m² calcium folinate within 2 h, intravenous injection of 400 mg/m² fluorouracil, and continuous intravenous drip of 600 mg/m² fluorouracil for 24 h, on this basis, the patients were given intravenous drip of 85 mg/m² oxaliplatin within 6 h, and then stopped the drugs for 12 d, 2 weeks for a cycle, a total of 4 cycles. On the basis of this, the observation group was given ultrafine comprehensive intervention. **Results** The disease control rate(DCR) in the observation group was 90.48%, which was similar to 88.89% in the control group($P>0.05$). Compared with before treatment, the scores of social function, body function, emotional function, cognitive function, role function in EORTC QLQ-C30(Chinese version) of the two groups were significantly increased after treatment, the scores of cancer fatigue, cancer pain, loss of appetite and sleep disorders in EORTC QLQ-C30(Chinese version) of the two groups were significantly decreased after treatment, and the improvement in the observation group was more significant($P<0.05$). The main adverse reactions were hematological toxicity, nausea and vomiting, stomatitis, liver dysfunction, diarrhea, hair loss, neurotoxicity. Excepted for hair loss, the incidence rate of I-II degree of adverse reactions in the observation group were lower than the control group, excepted for liver dysfunction, the incidence rate of III-IV degree of adverse reactions in the observation group were lower than the control group, in which the incidence rate of nausea and vomiting in the observation group was significantly lower than that of the control group($P<0.05$). **Conclusion** FOLFOX4 regimen combined with ultrafine comprehensive intervention has a significant clinical effect on patients with advanced colorectal cancer, it can significantly improve the quality of life of patients and reduce the adverse reactions of chemotherapy, which is worthy of promotion.

Key words: FOLFOX4; colorectal cancer; advanced; quality of life; curative effect; ultrafine comprehensive intervention

5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙与奥沙利铂(FOLFOX4)方案是目前经循证医学验证过的结直肠癌化疗方案, 由于治疗周期较长、大剂量使用药物, 会引起

不同程度的不良反应^[1]。超细化综合干预是针对晚期恶性肿瘤或慢性疾病患者制订的一种综合治疗手段, 以病情为出发点, 全面、人性化地对患者进行干预^[2]。本研究

第一作者: 杜家宜, 女, 大学本科, 主管护师, 研究方向为肿瘤护理, (电话)0315-2987983(电子信箱)epoch_217@163.com。

中对医院就诊的晚期结直肠癌患者给予 FOLFOX4 方案联合超细化综合干预治疗,观察其疗效及对生活质量的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[3]:确诊为原发性结直肠癌;可行结直肠癌根治术或未行手术治疗;存在至少1个可供测量的病灶;临床 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期;生存期超过5个月;Karnofsky(KPS)生活质量评分大于60分。本研究经医

院医学伦理委员会批准后实施,患者及其家属均知晓并签署知情同意书。

排除标准:不能排除转移性癌;合并其他原发性恶性肿瘤;血液系统疾病;免疫系统缺陷;意识障碍或精神异常,依从性较差;对本研究所用药物过敏。

病例选择与分组:选择医院2015年3月至2016年9月收治的结直肠癌晚期患者126例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各63例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 63$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	TNM 分期[例(%)]		是否接受过手术		肿瘤部位	
	男	女		Ⅲ期	Ⅳ期	未手术	术后复发	直肠	结肠
对照组	32(50.79)	31(49.21)	57.50 $\pm$ 3.79	22(34.92)	41(65.08)	29(46.03)	14(22.22)	19(30.16)	16(25.40)
观察组	33(52.38)	30(47.62)	58.10 $\pm$ 4.10	21(33.33)	42(66.67)	28(44.44)	15(23.81)	20(31.75)	16(25.40)

1.2 方法

两组患者均采用 FOLFOX4 化疗方案,第1~2天,每日静脉滴注亚叶酸钙注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000584,规格为每支 10 mL:0.1 g)200 mg/m²,于2 h内滴完;后予氟尿嘧啶葡萄糖注射液(天津天安药业股份有限公司,国药准字 H20041728,规格为每瓶 500 mL:0.5 g)400 mg/m² 静脉注射,氟尿嘧啶 600 mg/m² 持续静脉滴注 24 h;静脉滴注注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字 H20064297,规格为每瓶 0.1 g)85 mg/m²,于6 h内滴完,后停药 12 d。以2周为1个周期,共治疗4个周期。

对照组予常规肿瘤护理措施。观察组患者在此基础上给予超细化综合干预,主要针对治疗过程中患者的不适状况给予系统化干预。首先,根据以往治疗经验,针对治疗过程中可能发生的药品不良反应给予预防性干预。给予相关心理指导,讲解治疗的必要性、药物的作用强度及可能发生的不良反应,使其有心理准备,介绍药物治疗后可能达到的临床疾病控制率,帮助患者树立坚持治疗的信心;嘱患者进食易消化、富含蛋白质的营养物质,保证摄入营养(需达每日所需基本热量的2倍);针对患者的恶心呕吐、腹泻、食欲减退等给予中枢、关元、内关、水道等穴位按摩;不良反应可能影响睡眠,嘱患者睡前播放轻音乐,枕边放置可助眠植物如薰衣草、酸枣仁、远志等制成的药枕。鼓励患者每日进行轻体力活动,包括散步、打太极拳等。

1.3 观察指标及疗效评价标准^[4]

观察指标:生活质量评分,采用国际癌症患者生存质量测评量表(EORTC QLQ-C30)中文版测评,共30个项目、15个领域,其中5个功能类项目(社会、躯体、情绪、认知、角色)评分越高提示生活质量越高,4个症状

类项目(癌性疲乏、癌性疼痛、食欲减退、睡眠障碍)评分越高提示症状越严重;化疗过程中密切观察不良反应,根据世界卫生组织(WHO)化疗药物毒副作用评定分级标准分为Ⅰ~Ⅳ度。

临床疗效:完全缓解(CR),治疗后病灶完全消失,无新发病灶,其他病灶无增大,且此状态持续1个月以上;部分缓解(PR),治疗后病灶最大径相加与治疗前相比减少1/2,无新发病灶,其他病灶无增大;疾病稳定(SD),治疗后病灶最大径相加缩小未达1/2或增大未达1/4,无新发病灶,此状态持续1个月以上;疾病进展(PD),治疗后病灶最大径相加增长超过1/5,或出现新发病灶。临床控制(DCR) = CR + PR + SD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。治疗期间,主要不良反应为血液毒性、恶心呕吐、口腔炎、肝功能损害、腹泻、脱发、神经毒性。除脱发外,观察组Ⅰ~Ⅱ度不良反应发生率均低于对照组;除肝功能损害外,观察组Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生率均低于对照组,其中恶心呕吐发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

行全身化疗是结直肠癌患者的重要治疗手段^[5]。美国的临床研究显示,术后采用 FOLFOX4 方案行12周辅助化疗,可使结直肠癌术后4年存活率Ⅲ期患者达70%,Ⅱ期患者达85%,因此 FOLFOX4 已作为结直肠癌标准化疗方案在美国推行^[6]。5-氟尿嘧啶作为结直肠癌的主要化疗药物,可通过抑制肿瘤细胞脱氧核糖核

表2 两组患者 EORTC QLQ - C30 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 63$)

组别	社会功能		躯体功能		情绪功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53.47 ± 4.27	65.67 ± 4.65 [#]	55.72 ± 4.23	83.78 ± 4.87 [#]	48.14 ± 4.17	75.27 ± 4.37 [#]
观察组	54.01 ± 4.09	68.94 ± 5.00 ^{#*}	55.67 ± 4.31	85.83 ± 4.60 ^{#*}	48.07 ± 4.31	77.72 ± 4.49 ^{#*}

组别	认知功能		角色功能		癌性疲乏	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64.07 ± 5.17	70.67 ± 4.65	56.79 ± 4.13	62.70 ± 3.97 [#]	57.44 ± 6.17	39.23 ± 5.57 [#]
观察组	64.11 ± 5.09	73.34 ± 5.00 ^{#*}	56.68 ± 4.01	64.83 ± 3.80 ^{#*}	57.57 ± 5.71	35.72 ± 5.09 ^{#*}

组别	癌性疼痛		食欲减退		睡眠障碍	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60.47 ± 4.07	21.67 ± 3.65 [#]	58.72 ± 4.53	23.78 ± 3.87 [#]	55.14 ± 3.17	29.27 ± 3.07 [#]
观察组	60.01 ± 3.89	19.94 ± 3.20 ^{#*}	58.67 ± 4.51	20.83 ± 3.60 ^{#*}	55.07 ± 3.31	27.02 ± 3.02 ^{#*}

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况及程度比较[例(%), $n = 63$]

组别	血液毒性		恶心呕吐		口腔炎		肝功能损害	
	I ~ II度	III ~ IV度	I ~ II度	III ~ IV度	I ~ II度	III ~ IV度	I ~ II度	III ~ IV度
对照组	7(11.11)	3(4.76)	22(34.92)	14(22.22)	19(30.16)	15(23.81)	8(12.70)	4(6.35)
观察组	6(9.52)	2(3.17)	17(26.98)	4(6.35) [*]	16(25.40)	11(17.46)	7(11.11)	4(6.35)

组别	腹泻		脱发		神经毒性	
	I ~ II度	III ~ IV度	I ~ II度	III ~ IV度	I ~ II度	III ~ IV度
对照组	6(9.52)	1(1.59)	7(11.11)	1(1.59)	18(28.57)	12(19.05)
观察组	3(4.76)	0(0)	7(11.11)	0(0)	14(22.22)	10(15.87)

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 63$]

组别	CR	PR	SD	PD	DCR
对照组	4(6.35)	19(30.16)	33(52.38)	7(11.11)	56(88.89)
观察组	4(6.35)	20(31.75)	33(52.38)	6(9.52)	57(90.48)

酸(DNA)合成达到抑制肿瘤细胞增殖及分裂的作用,但缺点是其为时间依赖性药物,超过一半的患者在使用期间可出现不良反应^[7]。亚叶酸钙自身对肿瘤细胞无直接杀伤效果,但与5-氟尿嘧啶同用时可增强抗肿瘤效果^[8]。奥沙利铂为铂类抗肿瘤药物,水化后可出现促进细胞DNA链交联的衍生物,发挥细胞毒性作用而抑制肿瘤细胞DNA生成^[9]。目前关于三药联用的抗肿瘤效果已不再具有争议,然而如何使用才能减少不良反应是临床关注的另一问题。晚期结直肠癌患者自身生活质量已受疾病困扰而显著降低,而药物治疗过程中可能带来的不良反应会导致原已降低的生活质量进一步降低^[10]。

超细化综合干预由综合干预模式发展而来,为早期针对慢性疾病、毒瘾戒断患者的一种综合干预,其优势在于给予患者全面的预见性管理,从饮食、心理、行为及症状方面给予全面的应对措施^[11]。超细化综合干预在常规治疗基础上根据晚期肿瘤患者的基础状况进行更加全

面的干预,包括预防药品不良反应的干预措施,如止吐、止泻、提高食欲及改善睡眠等,并采用中医观念、穴位按摩等方式进行疏解,而心理宣教方面则加强了与患者的沟通,有助于鼓励患者完成化疗,建立战胜疾病的信心。

本研究结果显示,两组患者疾病控制率均显著且相当($P > 0.05$),生活质量评分较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组生活质量评分及部分不良反应发生情况改善较对照组显著($P < 0.05$)。

综上所述,FOLFOX4联合超细化综合干预对结直肠癌晚期患者的临床疗效显著,可显著改善患者的生活质量,减少化疗不良反应,值得推广。

参考文献:

- [1] 陈 杨,王艳荣,石 燕,等.晚期结直肠癌患者一线应用FOLFOX方案化疗引起中性粒细胞减少的预后价值[J].北京大学学报(医学版),2017,49(4):669-674.
- [2] 包向东,崔焱辉,潘海强,等.鸦胆子油乳对晚期结直肠癌患者疗效和生存质量的影响[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):497-499.
- [3] 李 娟,李玉芝,杜 敏,等.卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效及对生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(18):3549-3552.
- [4] 宋 岩,李伟伟,黄 镜,等.FOLFOXIRI方案治疗中国晚期