

草酸铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗晚期胃癌

何艳玲，申东兰，彭 安

Oxaliplatin in Combination with Leucovorin and 5-Fluorouracil for Advanced Gastric Cancer

HE Yan-ling, SHEN Dong-lan, PENG An

Department of Oncology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Abstract :Objective To evaluate the effects and adverse reactions of oxaliplatin (OXA) in combination with leucovorin (CF) and 5-fluorouracil (5-Fu) regimen for patients with advanced gastric cancer. **Methods**

OXA 130mg/ m² iv 3h d1, CF 200 mg iv 2h followed by 5-Fu 500mg iv plus 5-Fu 2.4g/ m² continuous infusion 46 hours, repeated every 3 weeks. Tumor assessment was done after 3 cycles and the effective cases were confirmed after 4 weeks. **Results** Among 46 patients with advanced gastric cancer, 3 patients reached complete response (CR), 20 partial response (PR). The overall response rate (CR + PR) was 50 %. The median progression free survival was 5.7 months. The median survival of all patients was 10.5 months. The major adverse effect was mild neuro-sensory toxicity, nausea/vomiting and myelosuppression. **Conclusion** Oxaliplatin in Combination with leucovorin and 5 - fluorouracil shows good efficacy in treatment advanced gastric cancer. The toxicity is mild and tolerate.

Key words: Oxaliplatin; 5-fluorouracil; Leucovorin; Gastric neoplasms

摘要 目的 观察草酸铂(L-OHP)联合氟尿嘧啶(5-Fu)和亚叶酸钙(CF)治疗晚期胃癌的疗效及毒副反应。方法 第1天采用L-OHP 130mg/ m²静脉滴注3h, CF 200mg 静脉滴注2h后, 5-Fu 500mg 快速静脉注射后再用5-Fu 2.4g/ m²持续静脉滴注泵连续滴注46h, 每3周重复, 完成3周期后评价疗效, 有效病例4周后确认。结果 全组46例晚期胃癌患者, CR 3例, PR 20例, 有效率(CR + PR)50%, 中位疾病进展时间(TTP)5.7月, 中位生存期10.5月。主要不良反应为轻度感觉神经毒性、恶心呕吐及骨髓抑制。结论 草酸铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗晚期胃癌疗效较好, 不良反应轻, 可耐受。

关键词: 草酸铂; 氟尿嘧啶; 亚叶酸钙; 胃肿瘤

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)02-0108-02

0 引言

化疗是晚期胃癌的主要治疗手段, 我科自2002年3月~2005年1月采用国产草酸铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗晚期胃癌46例, 取得较好疗效, 现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

全组46例晚期胃癌患者中男30例, 女16例; 年龄32~73岁, 中位年龄55岁; 均有病理组织学诊断, 其中低分化腺癌24例、中分化腺癌15例、管状腺癌2例、粘液细胞癌3例、印戒细胞癌2例; 初治16例, 复治30例, 预计生存期3个月, 复治停止治疗至少1个月以上, 且疗效评价无效; 均至少有一个可测量病灶: 转移病灶单个29例, 多个17例(2个病灶16例, 3个病灶1例), 其中淋巴结转移23例,

肝转移19例, 腹腔肠系膜转移16例。全组Karnofsky评分(KPS)均>70分; 化疗前血常规、肝肾功能、心电图均正常, 无化疗禁忌证。

1.2 治疗方法

采用FOLFOX改良方案, 第1天L-OHP 130mg/ m², 静脉滴注3h, CF 200mg 静脉滴注2h, 5-Fu 0.5g于CF滴完后快速静脉注射, 随后再以5-Fu 2.4g/ m²用便携式微量泵持续静脉滴注(CIV)46h。21天为一周期, 每例患者至少完成3个周期化疗。化疗前30min及化疗后常规给予恩丹西酮止吐, 用L-OHP 48h内嘱患者注意保暖, 禁用冷食和接触冰冷物体。

1.3 疗效与毒性评价标准

疗效按WHO疗效评价标准进行评价, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD), 有效率为CR+PR, 达CR和PR者4周后复核确认。毒性反应按NCI不良反应分级标准评价为0~4度, 其中对神经系统毒性评定包括感觉神经毒性(咽喉部、面部感觉异常, 喉部痉挛综合症, 肢体感觉异常或迟钝等)评定按照乐沙定专用标准:

收稿日期: 2005-09-21; 修回日期: 2005-11-17

作者单位: 518036 北京大学深圳医院肿瘤科

作者简介: 何艳玲(1963-), 女, 副主任医师, 主要从事肿瘤化疗研究

0 级为无不良反应;1 级为短暂感觉异常和/或感觉迟钝,下一周期前恢复;2 级为感觉异常和/或感觉迟钝,持续 2 个周期,无功能障碍;3 级为持续功能障碍。

2 结果

2.1 疗效

全组均可评定疗效,总共接受 206 个周期化疗,平均 4.5 个周期,CR 3 例(6.5%),PR 20 例(43.5%),NC 18 例(39.1%),PD 5 例(10.9%),总有效率(RR)50%,其中初治 CR 3 例、PR 7 例,有效率 62.5%,复治 PR 13 例,无 CR 病例,有效率 43.3%,低于初治,统计学分析无显著性差异($\chi^2 = 1.60, P > 0.05$)。中位疾病进展时间(TTP)5.7 月,中位生存期 10.5 月,生活质量改善率 82.6%(38/46)。其中 1 例胃中分化腺癌患者肿瘤已侵犯胰腺、横结肠系膜根部且包裹结肠中动脉,胃大小弯多个淋巴结转移,剖腹探查因多个脏器侵犯无法切除仅予活检后关腹,给予本方案化疗 6 个周期达 PR 后,胃残存肿瘤再予手术切除,之后再化疗,现已生存 2 年半。

2.2 不良反应

46 例均可评价,未出现治疗相关性死亡,主要不良反应为感觉神经毒性,35 例(76.1%)出现~Ⅲ 度神经毒性。37 例(80.4%)出现~Ⅲ 度恶心呕吐。骨髓抑制 36 例(78.1%),其中~Ⅲ 度 33 例(71.7%),Ⅳ 度 3 例(6.5%),主要为白细胞下降和贫血。~Ⅲ 度腹泻 26 例(56.5%)。29 例(63.0%)出现~Ⅲ 度口腔粘膜炎。8 例(17.4%)

度肝功能损害,主要为转氨酶升高。多数不良反应较轻,经对症处理均可恢复,没有患者因不良反应终止治疗。

3 讨论

铂类抗癌药在胃癌化疗中的作用日渐受到关注,草酸铂是继顺铂及卡铂之后的第三代铂类化合物,以 DNA 为作用靶点,通过形成铂化 DNA 加合物而抑制 DNA 的合成和修复,激活信号转导通路引起细胞凋亡。草酸铂用 1,2-二氨基环己烷(DACH)基团代替了顺铂的氨基,与顺铂没有交叉耐药^[1],且与 DNA 结合的速率比顺铂快 10 倍以上

并结合牢固,具有更强的细胞毒作用^[2]。临床研究证实草酸铂对顺铂或卡铂耐药的细胞株及多种肿瘤细胞有显著的抑制作用,与 5-Fu 等多种药物有协同作用,并且对 5-Fu 耐药的肿瘤仍然有效^[3],不良反应轻,最具有特征性的不良反应为累积性感觉神经病,主要影响面部和肢体,为剂量限制性毒性,随累积剂量增加而加重,累积达 800mg/m² 时出现功能障碍者达 10%~15%,停药 12~13 周后逐渐恢复,呈可逆性^[4]。已有大量研究显示草酸铂与 CF/5-Fu 联合治疗大肠癌取得了卓越的疗效,国内外已有学者用此方案治疗晚期胃癌取得显著疗效,有效率 45%~50%,中位生存期 8.5~11 个月,TTP 5.5 个月^[5,6],本组有效率 50%,TTP 5.7 月,中位生存期 10.5 月,生活质量改善率 82.6%,与文献报道相近,其中 1 位患者化疗获 PR 后接受手术治疗获长期生存,提示胃癌局部控制的重要性,对局部晚期且一般状况较好的患者应开展新辅助化疗 手术 化疗的新治疗模式,即内科与外科结合,手术可降低肿瘤负荷,减少肿瘤乏氧细胞,增加化疗的敏感性,提高疗效和生存率。

草酸铂最特殊的感觉神经毒性本组发生率较高,达 76.1%,通过保暖等措施可预防或减轻,随累积剂量增加而加重,无功能障碍,加用神经营养药和停药后逐渐消失,具可逆性。本组无 III 度神经毒性,可能与草酸铂的累积剂量不高有关,无一例因神经毒性而退出化疗。未发现肾及耳毒性,胃肠道反应及骨髓抑制等均较轻微,经对症处理可恢复。

参考文献:

- [1] 林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床应用[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(11):872-874.
- [2] 金懋林. 胃癌化学治疗的发展与运用[J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(10):792-798.
- [3] Bleiberg H. Oxaliplatin(L-OHP):a new reality in colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 1998, 77(Supple 4):1-3.
- [4] De Cramont A, Figer A, Seymour M, et al. Luecourin and fluorouracil with or without Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18():2938-2947.
- [5] 雷涛,赵亚珍,孙燕. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗 40 例晚期胃癌分析[J]. 肿瘤学杂志, 2004, 10(4):262~263.
- [6] 朱亚军,李森. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗晚期胃癌临床观察[J]. 四川肿瘤防治, 2003, 16(4):212-213.

[编辑:贺文]