

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.08.023

改良 FOLFOX 方案时辰化疗治疗晚期 胃肠癌的临床观察

武海松, 邢磊, 袁野

Clinical Observation of Modified FOLFOX Chrono-chemotherapy for Advanced Gastrointestinal Cancer

WU Hai-song, XING Lei, YUAN Ye

Department of Medical Oncology, Sheyang People's Hospital of Jiangsu, Yancheng 224300, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and side effects differences between modified FOLFOX chrono-chemotherapy with oxaliplatin (L-OHP) combined with 5-fluorouracil (5-Fu) and folinic acid (LV) and standard FOLFOX4 chemotherapy with L-OHP, 5-Fu and LV in advanced gastrointestinal cancer. **Methods** One hundred and eighty-three patients with advanced gastrointestinal cancer were randomly divided into two groups: chrono-chemotherapy group and conventional chemotherapy group. Ninety-two patients in chrono-chemotherapy group was infused L-OHP 85~100 mg/m² from 14:00 to 18:00 (day 1), with the highest plasma drug level at 16:00; LV 200mg/m² and 5-Fu 1000mg/m² were administered from 22:00 to 10:00 (day 1~2), with the highest plasma drug level at 4:00 in the morning, using a sinusoidal infusion pump. 91 cases in conventional-chemotherapy group were given standard FOLFOX4 conventional chemotherapy: L-OHP 85~100mg/m² was infused for 2 hours (day 1); LV 200mg/m² for 2 hours (day 1~2); 5-FU 400mg/m² was intravenously injected (day 1~2) and 600mg/m² infused continuously for 22 hours (day 1~2). L-OHP was administered at normal working time, followed by LV, and then 5-Fu. Chemotherapy was given repeatedly every 30 days for at least 2 cycles. Result The effective rate in chrono-chemotherapy group was 65.2%, and the KPS score increased by 18.7, which were higher than those of Conventional chemotherapy group ($P < 0.05$). The occurrence of adverse effects was obviously lower than that of conventional chemotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion**

Compared with the conventional chemotherapy regime, modified FOLFOX chrono-chemotherapy had a higher effective rate, lower occurrence of adverse effects and better tolerability, which deserves the clinical expansion.

Key words: Advanced gastrointestinal cancer; Chronochemotherapy; Efficacy; Adverse event

摘要:目的 探讨奥沙利铂(L-OHP)联合亚叶酸钙(LV)、5-氟尿嘧啶(5-Fu)的改良 FOLFOX 时辰化疗方案与 L-OHP 联合 LV、5-Fu 的标准 FOLFOX4 常规化疗方案治疗晚期胃肠癌的近期疗效及不良反应。**方法** 183 例晚期胃肠癌患者随机分为时辰化疗组和常规化疗组,时辰化疗组 92 例予改良 FOLFOX 方案时辰化疗, L-OHP 85~100mg/m², 第 1 天, 14:00~18:00, 正弦曲线式输液泵静脉持续滴注, 给药峰值在 16:00; LV 200mg/m², 第 1, 2 天, 22:00~10:00; 5-Fu 1000mg/m² 第 1, 2 天, 22:00~10:00, LV 和 5-Fu 也均用上述正弦曲线式输液泵静脉持续滴注, 凌晨 04:00 达给药高峰。常规化疗组给予标准的 FOLFOX4 方案化疗(L-OHP 85~100mg/m², 第 1 天静滴 2 小时; LV 200mg/m², 第 1, 2 天静滴 2 小时; 5-Fu 400mg/m², 第 1, 2 天静推, 5-Fu 600mg/m² 第 1, 2 天持续静滴 22 小时。L-OHP 于上午正常工作时间给药, LV 于 L-OHP 给药结束后给药, 5-Fu 于 LV 结束后给药; 两组病例化疗均每 2 周重复, 每 30 天为 1 周期, 至少 2 周期后对两组的近期疗效和不良反应进行统计、比较。**结果** 时辰化疗组的有效率为 65.2%, KPS 评分平均升高分值为 18.7, 均明显高于常规化疗组($P < 0.05$)。时辰化疗组的各种不良反应均明显低于常规组($P < 0.05$)。**结论** 改良时辰化疗方案与常规化疗方案相比有效率明显增高, 不良反应发生率明显降低, 并具有更好的可耐受性, 值得临床推广。

关键词: 晚期胃肠癌; 时辰化疗; 疗效; 不良反应

中图分类号: R730.53; R735.2; R735.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2011)08-0944-03

收稿日期: 2010-12-06; **修回日期:** 2011-05-25

作者单位: 224300 江苏盐城, 江苏省射阳县人民医院肿瘤中心

作者简介: 武海松(1962-), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科和血液科工作

0 引言

晚期胃肠癌的姑息性化疗目前仍以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为基础,加入生物反应调节剂亚叶酸钙(LV)联合奥沙利铂(L-OHP),以期能使疗效提高,生存期延长,然而仍不甚理想。因此,寻找新的化疗药物和新的治疗方法以提高患者的生存期和生活质量就显得十分重要。我科应用改良 FOLFOX 方案时辰化疗治疗晚期胃肠癌患者,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 药物

奥沙利铂(商品名:艾恒,江苏恒瑞生产),亚叶酸钙(同奥,江苏恒瑞生产),5-氟尿嘧啶(天津金耀氨基酸有限公司生产)。

1.2 病例及分组

2004 年 6 月—2009 年 12 月在我院就诊的晚期胃肠癌患者 183 例,均经病理组织学或细胞学确诊,年龄 22~82 岁,体能状况 KPS \geq 70 分;TNM 分期均为 III~IV 期,均有明确可测量病灶,病灶直径 $>$ 15mm;初治或复治患者,复治患者在本次化疗前停止化、放疗 4 周以上;重要脏器功能及血常规正常,无脑转移及化疗禁忌证,预计生存期 3 月以上。

183 例晚期胃肠癌患者随机分为时辰化疗组和常规化疗组。时辰化疗组 92 例,男 65 例,女 27 例;年龄 22~82 岁,平均 51.7 岁,其中胃癌 36 例,结直肠癌 56 例。常规化疗组 91 例,男 64 例,女 27 例;年龄 25~73 岁,平均 53.4 岁,其中胃癌 33 例,结直肠癌 58 例。

两组患者在年龄、性别、分期、KPS 评分、初治和复治患者的例数等方面均有可比性,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

两组病例治疗前均给予外周深静脉置管。

1.3.1 时辰化疗组 L-OHP 85~100 mg/m²,第 1 天,14:00~18:00,用德国产 BodyGuard323 型输液泵调为正弦曲线式静脉持续滴注,给药峰值在 16:00;LV 200 mg/m²,第 1、2 天,22:00~10:00;5-Fu 1 000 mg/m² 第 1、2 天,22:00~10:00,LV 和 5-Fu 也均用上述正弦曲线输液泵静脉持续滴注,凌晨 04:00 达给药高峰。每 2 周重复,每 30 天为 1 个周期,至少用 2 个周期。

1.3.2 常规化疗组 给予标准的 FOLFOX4 方案化疗(L-OHP 85~100 mg/m²,第 1 天静滴 2 小时;LV 200 mg/m²,第 1、2 天静滴 2 小时;5-Fu 400 mg/m²,第 1、2 天静推,5-Fu 600 mg/m² 第 1、2 天持续静滴 22 小时)。L-OHP 于上午正常工作时间

给药,LV 于 L-OHP 给药结束后给药,5-Fu 于 LV 结束后给药。同样每 2 周重复,每 30 天为 1 周期,至少用 2 周期。

所有患者化疗时常规予以格拉司琼静脉注射,每日两次,以减轻胃肠道反应,并予水化,化疗过程中对于白细胞低于 $4.0 \times 10^9/L$ 者,给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)处理。

1.4 近期疗效及不良反应评价标准

疗效参照 WHO 关于实体瘤评价统一标准进行判定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)四个等级,有效率 = CR + PR。化疗的不良反应按 WHO 抗癌药物常规不良反应分级(I~IV 级)标准进行评价。每治疗 2 周期评价疗效及不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 近期疗效

全部患者均接受 2 个周期以上化疗,均可评价客观疗效。时辰化疗组 CR 8 例,3 例为单纯锁骨上淋巴结转移,5 例为单纯肝转移;PR 51 例,有效率为 65.2%;SD 32 例,无进展病例。常规化疗组有效率为 37.4%。时辰化疗组高于常规化疗组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者近期疗效比较(n,%)

Table 1 Comparison of therapeutical effect in two groups(n,%)

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Effective	P
						rate (CR+PR)	
Chrono- chemotherapy	92	8(8.7)	51(55.4)	24(26.1)	9(9.8)	65.2	
Conventional- chemotherapy	91	4(4.4)	30(33.0)	38(41.8)	19(20.9)	37.4	<0.05

2.2 不良反应

183 例均可观察到不良反应,主要为恶性呕吐、周围神经毒性、口腔炎、腹泻、白细胞减少、皮肤色素沉着、转氨酶增高,未见肾功能损害。时辰组的各种不良反应均明显低于常规组($P<0.05$),尤其是未见 III~IV 度的不良反应,见表 2。

2.3 生活质量评分

化疗至少 2 周期后,对患者治疗前后的生活质量

表 2 183 例患者的不良反应发生情况

Table 2 Adverse effects of 183 patients

Adverse effects (degree)	Chrono-chemotherapy group						Conventional-chemotherapy group					
	0	I	II	III	IV	incidence (%)	0	I	II	III	IV	incidence (%)
Leukopenia	56	30	6	0	0	39.1	30	41	11	5	4	67.0
Peripheral nerve toxicity	72	15	5	0	0	21.7	53	26	12	0	0	41.8
Nausea and vomiting	67	24	1	0	0	27.2	20	54	12	5	0	78.0
Diarrhea	82	6	4	0	0	10.9	70	14	6	1	0	23.1
Stomatitis	81	7	4	0	0	12.0	68	14	7	1	1	25.3
Skin pigmentation	80	12	0	0	0	13.0	62	21	7	1	0	31.9
Transaminase elevation	83	6	3	0	0	9.8	75	7	9	0	0	17.6

进行 KPS 评分,结果显示,两组大部分患者治疗后临床症状均好转,KPS 评分治疗后升高者在时辰化疗组为 73.9%(68/92),平均升高分值为 18.7,常规化疗组为 60.4%(55/91),平均升高分值为 15.8,比较两组 KPS 评分升高率,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.050, P < 0.05$),说明接受时辰化疗组生活质量好于常规化疗组。

3 讨论

时辰化疗是根据人体 24 小时生物节律,即“生物钟”的变化选择化疗药物,已经证实,机体对 30 多种抗癌药物的耐受性或疗效随昼夜节律的改变而波动,波动范围大于 50%以上^[1]。

L-OHP 是第三代铂类化合物,对晚期胃肠癌有较高的抗癌活性,能够下调胸苷酸合成酶活性,从而增强 5-Fu 作用,起到协同效果^[2]。研究提示其毒性和疗效与给药时间先后密切相关,其原因可能与还原型谷胱甘肽(GSH)分泌的昼夜节律有关,GSH 能逆转铂类、烷化剂和蒽环类药物的细胞毒性,还与具有快速更新能力的组织,如骨髓、消化道上皮的增殖节律性有关,有利于其损伤的修复。同一个体 GSH 的昼夜分泌有 1~5 倍的差异,高峰期常位于 16:00,故目前铂类的给药方法一般从 10 点到 22 点连续 12 小时给药,16:00 达高峰^[3],与上午输注铂类相比,在下午 16:00 左右给药,此时耐受性更好,毒性更低^[4]。而 5-Fu 是时辰化疗领域研究最多的药物,这个抗代谢药物的血浆半衰期只有 10~20 分钟。实验显示,恒速静脉点滴 5-Fu,其血浆浓度并不恒定,而有明显的昼夜时辰变化,这些变化与参与 5-Fu 合成与分解代谢的几种酶的昼夜节律有关,5-Fu 的代谢限速酶:二氢嘧啶脱氢酶(DPD)活性的

昼夜规律起决定性作用,从午夜到早 10 点其活性较其他时间增加 40%以上,而此时进入 S 期的骨髓、小肠、皮肤及口腔黏膜细胞处于低谷,因此在此时间段给予 5-Fu 连续 12 小时静脉正弦曲线形式时辰给药,给药高峰在凌晨 4 点较 13 点、19 点及恒速给药表现出明显优越的血药浓度分布,且人体的耐受性最佳,因此目前通用的 5-Fu 时辰给药方案为:22 点到 10 点连续 12 小时给药,给药峰值在凌晨 4 点^[4],同样的药物还有亚叶酸钙,可与 5-Fu 同一时段输注。

我们时辰化疗方案的设计正是基于这一药物耐受性的昼夜节律的存在,正弦曲线模型是能够实现上述目标的最简单形式。我们采用 L-OHP 联合 LV/5-Fu 双周方案并采用时辰给药的方式治疗晚期胃肠癌,从研究结果看,常规化疗组疗效与国内有关文献报道接近,但我们设计的时辰化疗组疗效明显高于常规化疗方案,并减轻了化疗的不良反应,尤其是未见 III~IV 度的不良反应,提高了患者生活质量,降低了医疗费用,故这一治疗方式更易于患者接受,值得临床进一步推广应用。

参考文献:

[1] Tampellini M, Filipiński E, Liu XH, et al. Docetaxel chronopharmacology in mice[J]. Cancer Res, 1998, 58(17): 3896-3904.
 [2] 王建,刘平,束永前. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙时辰化疗治疗晚期胃肠道肿瘤的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(11): 836-838.
 [3] 郭灵,林焕新,洗励坚. 恶性肿瘤时辰化疗的基础理论及实践[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(1): 56-59.
 [4] 周晓芳,林能明. 抗肿瘤药物的时辰药理学与临床应用[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(9): 759-763.

[编辑:刘红武;校对:周永红]