

草酸铂及羟基喜树碱联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶治疗进展期胃癌的临床对照

孙元珏, 赵 晖, 郭跃武, 林 峰, 蔡 讯, 唐晓春, 汤丽娜, 姚 阳

关键词: 草酸铂; 羟基喜树碱; 氟尿嘧啶; 胃癌; 联合化疗

中图分类号: R735.2 文献标识码: B

文章编号: 1000-8578(2007)09-0727-03

0 引言

对于进展期胃癌 (advanced gastric cancer, AGC) 患者, 姑息性化疗可以缓解症状, 改善生存质量, 延长生存时间^[1]。自 2002 年 1 月到 2005 年 5 月间, 我们应用草酸铂及羟基喜树碱分别联合亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶治疗进展期胃癌各 15 例, 对其近期疗效, 主要不良反应进行评价, 并进行了生存分析, 现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 入组标准 (1) 所有病例均经病理学和(或) 细胞学证实为胃癌; (2) KPS 评分 60 分; (3) 预计生存期 3 个月; (4) 入组前至少 1 个月未进行任何抗肿瘤治疗; (5) 化疗前血象和肝、肾功能均正常, 无心、脑及周围神经系统疾病; (6) 有可测量的观察指标, 化疗前 1 周内 CT 测量各病灶大小。

1.2 临床资料 详见表 1。

1.3 给药方法 草酸铂(L-OHP) 130 mg/m² + 5% 葡萄糖水 500 ml, 静脉滴注 3 h, 第 1 d; 羟基喜树碱(HCPT) 6 mg/m² + 生理盐水 250 ml, 静脉滴注 6 h, 第 1~4 d; 亚叶酸钙(CF) 300 mg + 生理盐水 250 ml, 静脉滴注 2 h, 第 1~5 d; 5-氟尿嘧啶(5-Fu) 500 mg + 生理盐水 500 ml, 静脉滴注 6~8 h, 第 1~5 d。在使用草酸铂前 1 天及当天, 预防性静脉滴注葡萄糖酸钙、硫酸镁各 1 g, 以减轻神经毒性。化疗 21 天后重复应用, 如前一周期

1.4 观察指标和评价标准 按照 1981 年 WHO 实体瘤近期疗效评价标准, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 进展(PD); 按 1981 年 WHO 抗肿瘤药物毒性反应(0~度) 评定不良反应^[2]。第 1 周期化疗前 1 周内及第 2 周期化疗结束后均行 CT 检查, 分别测量并记录各病灶的大小, 评价为 CR 和 PR 者 4 周后用相同方法确认。同时进行 KPS 评分比较, 比较治疗对体力状况的

表 1 OLF 和 HLF 两组病例间特征比较

characteristic	OLF(n=15)	HLF(n=15)
Gender		
Male	8	9
Female	7	6
Median Age(year)	55.00	59.00
Clinical Sort		
Local Recurrence	4	5
Metastasis	11	10
Previous Treatment		
Initial Treatment	8	6
Re-Treatment	7	9
Matastatis Place		
Liver	6	5
Lung	2	1
Bone	1	1
Pelvic Cavity	1	1
Celiac lymph node	-	1
Liver & Celiac lymph node	1	1
KPS		
90	2	2
80	3	2
70	7	9
60	3	2

期化疗出现 度或以上毒性反应, 下周期草酸铂剂量减至 100 mg/m² d1, 羟基喜树碱和 5-氟尿嘧啶化疗时间均缩短 1 天, 每天用药剂量均不变。

影响, 评定标准为 KPS 增加 20 分为显著改善, 增加 10 分为改善, 无增减者为稳定, 减少 10 分为减退。每个病例每周期化疗后均评定不良反应。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示, 采用 ² 检验。

收稿日期: 2006-08-15; 修回日期: 2007-01-08

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科

作者简介: 孙元珏(1975-), 男, 学士, 主治医师, 从事消化道肿瘤内科治疗研究

表 2 OLF 和 HLF 两组病例组内治疗有效率比较

		Total	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)	²	P
OLF	Local Recurrence	4	0	1	2	1	25.0	1.546	1.000
	Metastasis	11	1	3	6	1	36.4		
	Initial Treatment	8	0	8	6	1	53.3	1.280	1.000
HLF	Re- Treatment Local	7	0	4	14	7	16.0		
	Recurrence	5	0	1	3	1	20.0	0.405	1.000
	Metastasis	10	0	2	6	2	20.0		
	Initial Treatment	6	0	2	3	1	33.3	1.272	0.774
	Re- Treatment	9	0	1	6	2	11.1		

表 3 OLF 和 HLF 两组病例组间治疗有效率比较

		Total	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)	²	P
All patients	OLF	15	1	4	8	2	33.3	1.464	1.000
	HLF	15	0	3	9	3	20.0		
Local Recurrence	OLF	4	0	1	2	1	25.0	0.618	1.000
	HLF	5	0	1	3	1	20.0		
Metastasis	OLF	11	1	3	6	1	36.4	1.591	1.000
	HLF	10	0	2	6	2	20.0		
Initial Treatment	OLF	8	1	2	4	1	37.5	1.255	1.000
	HLF	6	0	2	3	1	33.3		
Re- Treatment	OLF	7	0	2	4	1	28.6	1.002	0.800
	HLF	9	0	1	6	2	11.1		

表 4 OLF 和 HLF 两组病例 KPS 改变比较

KPS	Total	Improvement markedly	Improvement	SD	Letdown	²	P
OLF	15	2(13.3)	4(26.7)	7(46.7)	2(13.3)	0.677	1.000
HLF	15	1(6.7)	4(26.7)	8(53.3)	2(13.3)		

表 5 两组病例化疗不良反应比较

	OLF (n=34)						HLF (n=30)						² (0~)	P
	0	I	II	III	IV	III+IV (%)	0	I	II	III	IV	III+IV (%)		
Leukopenia	6	12	8	5	3	8(28.6)	6	13	5	4	2	6(25.0)	3.051	0.579
Animia	15	12	7	0	0	0(0)	21	6	3	0	0	0(0)	6.572	0.044
Thrombocytopenia	26	5	3	0	0	0(0)	26	3	1	0	0	0(0)	1.772	0.443
Nause/ Vomiting	7	15	9	3	0	3(11.1)	5	14	8	3	0	3(12.0)	0.719	0.954
DiarrheaP	16	11	5	2	0	2(11.1)	7	12	7	4	0	4(17.4)	2.352	0.535
Peripheral neuropathy	23	8	3	0	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	-	-

表 6 两组病例生存期比较

Survival		OLF	HLF	u	P
PFS(m)	Median	7.1000	6.1000	1.0448	>0.05
	95% CI	5.838 ~ 8.362	4.711 ~ 7.489		
OS(m)	Median	10.9000	8.1000	1.6843	<0.05
	95% CI	8.249 ~ 13.551	6.206 ~ 9.994		
1-year survival rate		40.00 %	13.33 %	0.6062	>0.05

2 结果

2.1 近期疗效 见表 2。OLF 组和 HLF 组各 15 例患者分别化疗 34 和 30 个周期,前者 11 例化疗 2 周期,4 例化疗 3 周期,后者均化疗 2 周期后进行疗效评价。近期总有效率分别为 33.3% 和 20.0%。两组分别有 4 例和 3 例患者合并腹痛或/和骨痛,化疗后疼痛不同程度减轻分别有 3 例 (75.0%) 和 2 例 (66.7%),疗效维持 4 周以上。在总有效率、初治与复治、局部复发与远处转移、KPS 改变方面,OLF 组和 HLF 组之间经 χ^2 检验均无统计学差异 (表 3、4)。

2.2 不良反应 OLF 组和 HLF 组主要化疗不良反应均为骨髓抑制和消化道反应 (表 5)。OLF 组分别有 4 个和 2 个化疗周期出现了一过性肝或肾功能异常。HLF 组有 5 个化疗周期出现了一过性肝功能异常。

2.3 生存分析 OLF 组和 HLF 组均有 15 个可评价疗效的病例,均随访 14 人,失访 1 人。OLF 和 HLF 两组病例 PFS、OS 经 Log-Rank 检验 (图 1 和图 2),中位 PFS 以及 1 年生存率经 u 检验,均无统计学差异,中位 OS OLF 组高于 HLF 组,经 u 检验有统计学差异^[3],见表 6。

3 讨论

进展期胃癌至今尚无标准化疗方案。草酸铂是第三代铂类药物,与亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合,已越来越多地用于治疗进展期胃癌。羟基喜树碱是我国自主研发的一种拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOPO I) 抑制剂,不易与其他抗肿瘤药物产生交叉耐药^[4、5],远同类药物伊立替康价格经济,适合我国国情。

目前,国内文世民^[6]等报道 OLF 方案治疗晚期胃癌总有效率 56.5%,1 年生存率 52.5%,中位缓解期 8.5 月,中位生存期 11.5 月。陆网坤^[7]报道总有效率 44%,有效生存期 6~18 月,平均 8.4 月。我们的结果较上述报道低,可能与化疗周期数、同种药物生产厂商、初复治病人比例、肿瘤负荷大小不同等因素有关。两方案组内和组间化疗疗效均未见统计学差异,可能与累积病例数较少有关。OLF 组治疗疗效、无疾病进展期和总生存期优于 HLF 组,两方案对 KPS 和临床症状的改善均有帮助,提高了患者的生活质量。

本研究中两组病例主要不良反应是血液学毒性和胃肠道反应。文世民^[6]等报道 OLF 方案治疗晚期胃癌,白细胞数下降发生率为 60.0%,恶心、呕吐发生率为 34.7%,均明显低于我们的报道;外周神经毒性发生率 39.1%,则高于我们的报道,可能与我们在使用草酸铂前 1 天及当天,预防性补充钙镁盐减轻神经毒性有关^[8]。谭勇^[9]等报道 HLF 方案治疗晚期胃癌,白细胞数下降发生率为 63.8%,恶心、呕吐发生率为 67.2%,均低于我们的报道,可能与我们选用的 HCPT 为粉剂剂,纯度较水剂剂高,其单位标示量中所含 HCPT 较高有关^[10]。我们建议对基础血象偏低、老年病例和前一周期出现 度及以上白细胞下降的患者,化疗后应密切监测血象。如化疗期间出现难治的 度及以上腹泻应立即中止化疗,及时采取止泻、抗感染、防治水、电解质和酸碱平衡紊乱等治疗措施,并及时应用粒细胞-集落刺激因子。

综上所述,OLF 和 HLF 两方案对进展期胃癌疗效肯定,均有助于提高患

者的生活质量。既可作为进展期胃癌的一线治疗,也可作为二线补救措施。严格掌握化疗适应症,积极防治化疗后骨髓抑制和腹泻是保证医疗安全的关键。

参考文献:

[1] 姚阳. 恶性肿瘤的诊断与综合治疗 [M]. 第 1 版. 上海: 复旦大学出版社, 2005. 270-283.

[2] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting result of cancer treatment [J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214.

[3] Xiang YB. Statistical analysis of cancer registry data [J]. Bulletin of Chinese cancer, 2001, 10(5): 255-257.

[4] Zhang R, Li Y, Cai Q, et al. Preclinical pharmacology of the natural product anticancer agent 10-hydroxycamptothecin, an inhibitor of topoisomerase [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41(4): 257-267.

[5] Zhang XW, Jiang JF, Xu B. Differentiation-inducing action of 10-hydroxycamptothecin on human hepatoma Hep G2 cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(4): 364-368.

[6] 文世民, 潘荣强. 奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期胃癌临床疗效观察 [J]. 川北医学院学报, 2004, 19(3): 11-12.

[7] 陆网坤. 羟基喜树碱、甲酰四氢叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合方案治疗老年晚期胃癌临床疗效分析 [J]. 肿瘤研究与临床, 2001, 13(1): 51.

[8] Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskrentz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 406(1): 25-32.

[9] 谭勇, 张涛, 程朋, 等. 羟基喜树碱联合 5-氟尿嘧啶及四氢叶酸钙治疗胃癌 58 例 [J]. 四川肿瘤防治, 2005, 18(2): 98-99.

[10] 黄慧强, 姜文奇, 胡晓桦, 等. 羟基喜树碱冻干粉针 (拓倍) 单药治疗晚期恶性肿瘤临床研究的初步报告 [J]. 癌症, 2003, 22(12): 1334-1338.

[编辑:刘红武;校对:马福元]

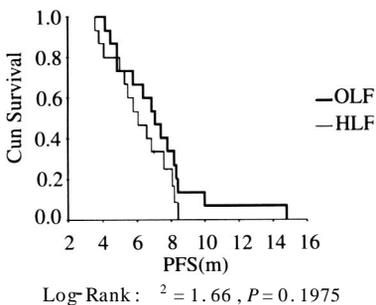


图 1 Progression free survival between OLF and HLF group

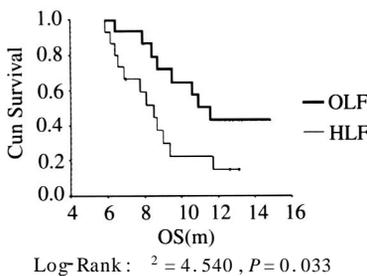


图 2 Overall survival between OLF and HLF group