

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.03.010

L-OHP、DOC 和 HCPT 联合 5-Fu 序贯化疗治疗晚期胃癌的临床研究

刘永钟,彭杰文,张朝珍,陈春贤,贺景焕,萧剑军,张俊凯,江小梅,梁汉霖,林贵南

Clinical Observation of Sequential Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer with Oxaliplatin Docetaxel and Hydroxy Camptothecine Plus 5-fluorouracil

Liu Yongzhong, Peng Jiewen, Zhang Chaozhen, Chen Chunxian, He Jinghuan, Xiao Jianjun, Zhang Junkai, Jiang Xiaomei, Liang Hanlin, Lin Guinan

Department of Chemotherapy, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528400, China

Abstract: Objective To observe the efficacy and adverse reaction of sequential chemotherapy consists of oxaliplatin, docetaxel and hydroxy camptothecine plus 5-fluorouracil to advanced gastric cancer (AGC).

Methods Thirty-five patients were all treated with chemotherapy of L-OHP + 5-Fu/CF, DOC + 5-Fu/CF and HCPT + 5-Fu/CF in sequence, every chemotherapy regimen was used continuously 2 cycles and repeated every 21 days. All patients received 6 cycles totally. Efficacy and toxicity were evaluated. **Results**

The clinical efficacy has been evaluated in all 35 patients. The whole response rate (RR) was 60% (21/35), the median time to progression (TTP) was 7.6 months, 95% confidence interval (CI) ranged 7.0 - 8.2 months, the median overall survival (OS) was 15.1 months, 95% CI ranged 14.2 - 16.0 months. The major toxic reactions included marrow suppression, nausea, vomiting, alopecia and allergic reactions, but all of them are reversible. No patients were dead from toxic reactions of chemotherapy. **Conclusion** The sequential chemotherapy of L-OHP, DOC and HCPT plus 5-Fu is an effective and tolerable regimen for AGC. The innovative chemotherapy schema deserves clinical expansion and further exploration in the future.

Key words: Stomach neoplasms; Drug therapy; Oxaliplatin; Docetaxel; Hydroxy camptothecine

摘要:目的 探讨奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)、多西紫杉醇(docetaxel, DOC)和羟基喜树碱(hydroxy camptothecine, HCPT)联合 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)/亚叶酸钙(calcium folinate, CF)组成的序贯化疗方案治疗晚期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)的疗效和不良反应。**方法** 入组 35 例 AGC 患者,以序贯方式依次接受 L-OHP + 5-Fu/CF、DOC + 5-Fu/CF 和 HCPT + 5-Fu/CF 方案化疗,每个方案连用 2 周期,均每 3 周重复,共 6 周期化疗;观察疗效和不良反应,并随访疾病进展情况。**结果** 35 例均能评价疗效,总缓解率(RR)为 60% (21/35),中位肿瘤进展时间(TTP)为 7.6 月,95%置信区间(CI)(7.0~8.2),中位生存期(OS)15.1 月,95% CI (14.2~16.0);不良反应程度较轻,主要为骨髓抑制、胃肠道反应、脱发及过敏反应,但均可逆,未出现因化疗毒性而死亡病例。**结论** L-OHP、DOC 和 HCPT 联合 5-Fu/CF 的序贯化疗是 AGC 有效治疗方案,化疗耐受性好,新颖的序贯化疗模式在 AGC 中应用值得进一步研究。

关键词: 胃肿瘤; 药物治疗; 奥沙利铂; 多西紫杉醇; 羟基喜树碱

中图分类号: R735.2; R730.53 **文献标识码:** A

0 引言

胃癌仍是我国高发病率的肿瘤,且就诊时约 75% 已处于晚期,失去根治性手术的机会,5 年生存率不到 20%^[1]。晚期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)的治疗仍以化疗为主的综合治疗,但 AGC 化疗的研究进展相对缓慢,目前仍无规范的“标准”方案,且 AGC 患者对联合化疗的耐受性较差,因此探索高效低毒的化疗方案及化疗模式仍是目前的难题和热点, Loupakis 等^[2]开展一项 II 期研究评价顺铂 + 5-Fu/LV 序贯伊立替康 + 5-Fu/

LV 序贯多西他赛 + 5-Fu/LV 的联合方案在转移性胃癌一线化疗中的地位,其客观缓解率为 45%,中位无进展生存期、总生存期分别为 6.8 月和 11.1 月,主要的 III~IV 级不良反应为中性粒细胞减少,约 37%,因此,该序贯联合方案在晚期胃癌中具有令人鼓舞的疗效且不良反应可耐受。我们尝试采用 L-OHP、DOC 和 HCPT 联合 5-Fu 这种新颖的序贯化疗模式治疗 AGC,取得较满意的疗效,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集广东省中山市肿瘤防治中心 2009 年 1 月—2011 年 6 月期间住院的 35 例 AGC 患者,均经病理学或细胞学检查确诊,临床分期均为 III b~

收稿日期:2012-04-16;修回日期:2012-08-15

基金项目:中山市卫生局科研基金资助项目(2009021)

作者单位:528400 广东中山,中山市人民医院化疗科

作者简介:刘永钟(1975-),男,本科,副主任医师,主要从事恶性淋巴瘤、肺癌、消化道及头颈部肿瘤的综合治疗

IV期,其中IIIb期 19 例,IV期 16 例。其中男 25 例,女 10 例;年龄在 30~70 岁之间,中位年龄 54 岁;其中低分化腺癌 14 例,中分化腺癌 7 例,黏液腺癌 5 例,乳头状腺癌 5 例,印戒细胞癌 4 例。所有病例均有 CT、MRI 或 PET/CT 检查明确的可测量病灶,转移病灶分布:锁骨上淋巴结转移 13 例,肝转移 9 例,肺转移 5 例,骨转移 4 例,卵巢转移 2 例,另 2 例未见转移。以往均未接受过化疗及放疗;Karnofsky 评分 60~90,中位 KPS 评分 80。预计生存期大于 3 月,血常规、肝肾功能及凝血功能基本正常,无化疗禁忌,均签署化疗知情同意书。

1.2 治疗方法

所有病例均以序贯方式依次接受以下 3 个化疗方案,每个方案连用 2 周期后转换,均每 3 周重复,共 6 周期化疗。以 L-OHP 为基础的方案 1:L-OHP 130 mg/m² + 5% GS 500 ml 静脉滴注 3 h, d1, CF 200 mg/m² + 5% GS 250 ml 静脉滴注 2 h, 于 L-OHP 后, d1, 5-Fu 总量 3 500 mg/m² 加入恒速药泵中持续静脉输注 5d, 于 CF 后。以 DOC 为基础的方案 2: DOC 75 mg/m² + 5% GS 250 ml 或 NS 250 ml 静脉滴注 1 h, d1, 常规应用地塞米松预防过敏及钠水潴留。CF 及 5-Fu 用法同前所述。以 HCPT 为基础的方案 3: HCPT 8 mg/m² + NS 250 ml 静脉滴注, d1~5, CF 及 5-Fu 用法同前所述。化疗期间同时应用 5-羟色胺受体拮抗剂托烷司琼预防胃肠道反应。每 2 周期评价疗效,包括临床体格检查及复查 CT、MRI 或 PET/CT,若进展,则终止本方案化疗。每个周期均作不良反应评价,对白细胞或血小板减少者可辅予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或白介素-11(IL-11)支持治疗,如果出现美国国立癌症研究所抗癌药物常见不良反应评价标准 3.0 版(NCI-CTC 3.0) III~IV 度的毒性则细胞毒药物剂量强度酌情减量 15%~25%,若减量超过 25%,则终止本化疗方案。

1.3 评定标准

近期疗效评定根据实体瘤的客观疗效评价 RECIST 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总缓解率(RR)定义为 CR + PR 病例占可评价病例的百分数,CR 或 PR 患者需经 4 周后再证实;TTP 定义为本方案化疗开始至出现疾病进展时间,OS 定义为治疗开始至死亡或失访时间。不良反应评价标准参照 NCI-CTC3.0,常见不良反应分为 0~IV 度,以 III~IV 度视为严重不良反应。

1.4 统计学方法

用 SPSS13.0 软件进行统计分析,将全部数据输入数据库并进行统计分析;随访资料采用 Kaplan-Meier 法,计算中位 TTP 和 OS;安全性评价采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 疗效

35 例患者均能评价客观疗效:CR 2 例(5.7%), PR 19 例(54.3%), SD 8 例(22.9%), PD 6 例(17.1%)。RR 为 60.0%(21/35)。中位 TTP 为 7.6 月,95% CI(7.0~8.2),中位 OS 为 15.1 月,95% CI(14.2~16.0);TTP 及 OS 见图 1、2。

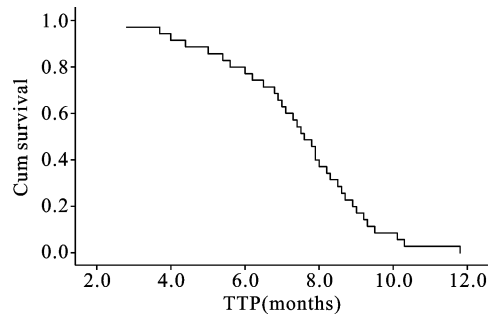


图 1 35 例 AGC 患者序贯化疗后的 TTP 分析曲线
Figure 1 TTP curve of 35 AGC patients after sequential chemotherapy

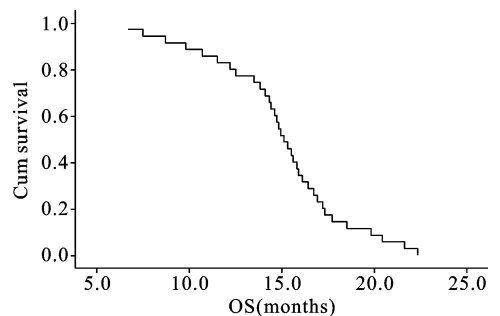


图 2 35 例 AGC 患者序贯化疗后的 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of 35 AGC patients after sequential chemotherapy

2.2 不良反应

35 例均可评价不良反应,主要是骨髓抑制、胃肠道反应、脱发及过敏反应,骨髓抑制表现为 III~IV 度的白细胞减少,但血小板减少不严重,且血液毒性易于控制,通过集落刺激因子或适量调整化疗剂量,患者均能在 2 周内恢复,未出现严重全身感染,2 例患者化疗间歇期出现上消化道出血,需输注浓缩红细胞处理,其余因化疗引起的贫血应用促红素治疗后改善;经 5-羟色胺受体拮抗剂处理恶心和呕吐均能耐受,腹泻不严重;脱发主要因 DOC 所致,过敏反应均出现在 DOC 静脉滴注过程中,主要表现为面色潮红、皮疹、胸闷和头晕,对症处理后均能缓解,未发生迟发性过敏反应;全组无一例治疗相关性死亡。肝功能损害、肾脏损害、周围神经毒性轻,经过支持对症处理后均能消失或好转,化疗安全性较高,见表 1。

表 1 35 例 AGC 患者序贯化疗的不良反应[例(%)]

Table 1 Side effects of sequential chemotherapy of 35 AGC patients[n(%)]

Toxic reaction	I	II	III	IV	III+IV
Nausea, Vomiting	15(42.9)	9(25.7)	3(8.6)	0(0)	8.6
Diarrhea	3(8.6)	1(2.9)	1(2.9)	0(0)	2.9
Leukopenia	12(34.3)	10(28.6)	5(14.3)	1(2.9)	17.2
Anemia	7(20.0)	5(14.3)	3(8.6)	0(0)	8.6
Thrombocytopenia	4(11.4)	2(5.7)	1(2.9)	0(0)	2.9
Alopecia	4(11.4)	1(2.9)	0(0)	0(0)	0
Allergic reaction	2(5.7)	1(2.9)	0(0)	0(0)	0
Liver dysfunction	6(17.1)	3(8.6)	0(0)	0(0)	0
Renal dysfunction	3(8.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0
Peripheral neurotoxicity	5(14.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0

3 讨论

姑息性的联合化疗可延长晚期胃癌生存时间并改善生活质量^[3]。随着肿瘤细胞出现耐药和患者化疗耐受性的下降,寻求更加有效低毒的化疗方案成为研究热点。

III期临床研究证实相对于单药化疗,联合方案可增加客观缓解率,但也会增加不良反应,且不一定能延长生存时间^[3-5]。即使如 DCF、EOX 等以新药为基础的三药联合方案,中位 TTP 依然在 5~7 月,中位 OS 未能超过 12 月,效果仍不理想。亦有报道过多细胞毒药物同时联合应用不能增效,加大剂量强度未必增效反而增加了毒性,如 DCF 方案 III/IV 度中性粒细胞减少发生率高达 82.3%,合并发热 16%,感染 14%,V325 试验中显示患者难以耐受^[6]。Loupakis 等^[2]开展一项 II 期研究评价顺铂 + 5-Fu/LV 序贯伊立替康 + 5-Fu/LV 序贯多西他赛 + 5-Fu/LV 的联合方案在转移性胃癌一线化疗中的地位,其客观缓解率为 45%,中位无进展生存期、总生存期分别为 6.8 月和 11.1 月,主要的 III~IV 级毒性为中性粒细胞减少,约 37%,因此,该序贯联合方案在晚期胃癌中具有令人鼓舞的疗效且不良反应可耐受。基于上述理念,笔者尝试采用这种新颖的序贯化疗模式治疗 AGC。

Lordick 等^[7]报道应用 L-OHP 联合 5-Fu/CF 一线治疗 AGC,其 RR 为 54%(包括 2 例 CR),中位 OS 为 11.4 月。DOC 属于紫杉醇类药物,通过促进微管蛋白装配成微管,并抑制其解聚,导致微管束的排列异常,阻碍纺锤体形成,导致细胞死亡,因其水溶性比紫杉醇好而具有更强的抑制微管解聚的能力。美国 FDA 已于 2006 年 3 月批准 DOC 用于 AGC 的化疗,V325 研究验证了 DOC 在胃癌化疗中的地位^[6]。作为二线治疗其单药有效率仍有 14%,中位总生存期 7.2 月^[8]。主要毒性为血液毒性、神经毒性及过敏反应,与 5-Fu 及铂类无交叉耐药,毒性不相加。HCPT 与 CPT-11 同属拓扑异构酶 I 抑制剂,有相似的作用机制和疗效,且有价格优势,HCPT 是从我国特有的天然植物喜树中提取分离

的一种对多种恶性肿瘤具有抗癌作用的微量生物碱,与常用抗癌药物无明显交叉耐药性,骨髓抑制轻,无严重肝肾功能损害,因胃肠道肿瘤细胞内拓扑异构酶含量较高,HCPT 对胃肠道肿瘤有较好的效果,且与 L-OHP、5-Fu 有协同作用^[9]。

据此,笔者采用 L-OHP、DOC 和 HCPT 联合 5-Fu 组成新颖的序贯化疗模式治疗 AGC,取得较满意的疗效,RR 达 60.0%(21/35),中位 TTP 为 7.6 月,中位 OS 达 15.1 月。本方案骨髓抑制主要表现为 III~IV 度的白细胞减少,但血小板减少及贫血不严重,且血液毒性易于控制;腹泻多发生于 HCPT 化疗过程中,未出现类似 CPT-11 常见的迟发性腹泻病例;按照标准方案给予预处理后,未发生 DOC 引起的严重过敏反应;L-OHP 过敏反应及外周神经毒性不明显,可能与 L-OHP 化疗次数少有关,本方案为每 3 周重复,化疗间歇期相对较长,患者生活质量较高,显示出较为优越的化疗耐受性。

综上所述,L-OHP、DOC 和 HCPT 联合 5-Fu 的序贯化疗是 AGC 的有效治疗方案,有别于以往着重于三药同时联合或加强剂量强度的化疗理念而言,序贯化疗耐受性良好,值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Loupakis F, Masi G, Fornaro L, et al. Phase II study of sequential cisplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (5-Fu/LV) followed by irinotecan plus 5-Fu/LV followed by docetaxel plus 5-Fu/LV in patients with metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(3): 559-66.
- [3] Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(11): 1585-95.
- [4] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 36-46.
- [5] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2903-9.
- [6] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-7.
- [7] Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2005, 93(2): 190-4.
- [8] Jo JC, Lee JL, Ryu MH, et al. Docetaxel monotherapy as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(12): 936-41.
- [9] Dang DM, Yang JJ, Zhao H. A clinical study of hydroxycamptothecin combination chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin in advanced gastric cancer[J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2007, 37(12): 936-41. [党冬梅, 杨建军, 赵红. 羟基喜树碱联合奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸钙治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 37(12): 936-41.]

[编辑: 黄国玲; 校对: 邱颖慧]