

奈达铂联合 5-Fu 与顺铂联合 5-Fu 治疗晚期食管癌的疗效对比

史晓宇, 韩宇, 周建华, 王丽杰, 白玉贤

Effect Contrasting of Nedaplatin plus 5-Fu and Cisplatin plus 5-Fu in Treatment with Advanced Esophageal Carcinoma

SHI Xiao-yu, HAN Yu, ZHOU Jian-hua, WANG Li-Jie, BAI Yu-xian

The Second Department of Internal Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medicine University, Harbin 150040, China

Corresponding Author: ZHOU Jian-hua, E-mail: zhoujianhua@csco.org.com

Abstract :Objective To observe the efficacy in the near future of nedaplatin (NDP) and cisplatin (CDDP) for the patients with advanced esophageal carcinoma. **Methods** Collect 61 cases, 30 cases in NDP treatment group (NF group), 31 cases in CDDP treatment group (DF group), NF group use NDP 80 ~ 100 mg/m², intravenous drip, d1, calcium leucovorin 200 mg/m², intravenous drip, d1, 2, then intravenous bolus of 5-Fu 400 mg/m² followed by 22 hour infusion of 5-Fu 600 mg/m² using an ambulatory pump, d1, 2; DF group use CDDP 30 mg/m², intravenous drip, d1 ~ 3, the usage of other drugs are the same as DF group. **Results** The RR of NF group is 53.33%, the RR of DF group is 35.48%, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There is a lower digestive reaction and lower toxicity of liver and kidney in NF group. **Conclusion** The efficacy in the near future of NF group is higher than DF group and NF group is easier tolerant to the side effect, so it is fit to the olds especially and do has efficacy to the patients failure or cannot tolerate to CDDP.

Key words: Nedaplatin; Cisplatin; Advanced esophageal carcinoma

摘要:目的 对比观察奈达铂(nedaplatin, NDP)联合氟尿嘧啶(5-Fu)和顺铂(cisplatin, CDDP)联合 5-Fu 治疗晚期食管癌的近期疗效。方法 采集 61 例病例, NDP + 5-Fu 组(NF 组) 30 例, CDDP + 5-Fu 组(DF 组) 31 例, NF 组采用 NDP 80 ~ 100 mg/m², 静脉滴注, d1, 亚叶酸钙 200 mg/m², 静脉滴注, d1, 2, 5-Fu 400 mg/m², 静脉推注, 然后 5-Fu 600 mg/m² 持续静脉滴注约 22 h, d1, 2; DF 组采用 CDDP 30 mg/m², 静脉滴注, d1 ~ 3, 其他药物的用法同 NF 组。结果 NF 组和 DF 组的有效率分别为 53.33% 和 35.48%, 无显著差异 ($P > 0.05$); NF 组消化道不良反应小, 肝肾毒性轻微。结论 NDP 治疗晚期食管癌近期疗效不低于 CDDP, 副作用易于耐受, 因此特别适合老年人采用, 对 CDDP 治疗失败或不能耐受 CDDP 不良反应的病例仍有一定疗效。

关键词: 奈达铂; 顺铂; 晚期食管癌

中图分类号: R735.1; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)05-0358-03

0 引言

奈达铂为第二代铂类化合物, 抗癌谱广, 其胃肠道反应和肾毒性较顺铂轻, 与其他铂类药物无完全交叉耐药, 近年来在食管癌治疗中颇受重视。我们对比研究了 2003 年到 2006 年 NDP 联合 5-Fu 方案和 CDDP 联合 5-Fu 方案治疗晚期食管癌的近期疗效和不良反应, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

选择 61 例 2003 年 ~ 2006 年的晚期食管癌患者, 所有患者均具有病理组织学诊断和可供客观评价的肿瘤病灶, 且所有患者均为初治或复发转移后未行其他解救治疗方案。化疗前患者体力状况 ECOG 评分 2 分, 血常规、肝肾功能和心电图等各项指标均符合化疗要求, 预计生存期 > 3 个月。

1.2 临床资料

所有患者被随机分成 NF 组和 DF 组。NF 组 30 例, 其中男 23 例, 女 7 例; 鳞癌 27 例, 腺癌 3 例; 术后复发转移 8 例, 晚期不能手术者 22 例。DF 组 31 例, 其中男 26 例, 女 5 例; 鳞癌 24 例, 腺癌 6 例,

收稿日期: 2007-05-18; 修回日期: 2007-09-20

作者单位: 150040 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内二科

通讯作者: 周建华, E-mail: zhoujianhua@csco.org.com
作者简介: 史晓宇(1980-), 女, 硕士在读, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究

小细胞未分化癌 1 例;术后复发转移 12 例,晚期不能手术者 19 例。经检验两组病例的各项指标基本齐同,具有可比性,见表 1。

表 1 两组晚期食管癌患者的临床资料比较(例数)

Tab 1 Clinical characteristic contrast of the two groups(n)

Clinical pathology factor	NF group (n=30)		DF group (n=31)	
	n	(%)	n	(%)
Sex	30		31	
Male	23	(76.67)	26	(83.87)
Female	7	(23.33)	5	(16.13)
Age				
Range	49~73		48~66	
Median age	61		58	
Pathology				
Squamous cell carcinoma	27	(90.00)	24	(77.4)
Adenocarcinoma	3	(10.00)	6	(19.4)
Small cell undifferentiated carcinoma	0		1	(3.23)
Carcinosarcoma	0		0	
Relapse and metastasis after operation	8	(26.67)	12	(38.71)
Liver metastasis	2	(6.67)	3	(9.68)
Lung metastasis	1	(3.33)	2	(6.45)
Abdominal lymph nodes metastasis	0		0	
Mediastinal lymph nodes metastasis	4	(13.33)	6	(19.35)
Supraclavicular lymph node metastasis	3	(10.00)	4	(12.90)
Canrit operation	22	(73.34)	19	(61.29)
Liver metastasis	7	(23.33)	5	(16.13)
Lung metastasis	2	(6.67)	1	(3.23)
Abdominal lymph node metastasis	0		2	(6.45)
Mediastinal lymph nodes metastasis	6	(20.00)	6	(19.4)
Supraclavicular lymph node metastasis	9	(30.00)	8	(25.81)

1.3 治疗方法

NF 组化疗方案为:NDP 80~100 mg/m² 静脉滴注,d1,亚叶酸钙 200 mg/m²,静脉滴注,d1、2,5-Fu 400 mg/m²,静脉推注,然后 5-Fu 600 mg/m² 持续静脉滴注约 22 h,d1、2,持续静脉滴注是采用便携式输液泵,总容量 240 ml;DF 组化疗方案为:CD- DP 30 mg/m² 静脉滴注,d1~3,常规水化利尿,其他药物的用法同 NF 组;每 3 周重复。

1.4 评价标准

客观疗效按 RECIST 疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)和进展(PD),以 CR+PR 为有效(RR)。毒副反应按 WHO 抗癌药物毒副反应分度标准评价。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件包进行统计学处理,采用²检验和 Fisher 精确概率法进行比较,双侧检验 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效分析

全组 61 例患者均至少完成 2 周期化疗。两组总有效率相比较,NF 组的有效率高于 DF 组,但 P>0.05,差异无统计学意义。其中有 3 例用 CDDP 治疗失败或不能耐受 CDDP 不良反应的患者改用 NDP 治疗,有 2 例获得 PR,1 例获得 PD,见表 2。

表 2 两组疗效比较

Tab 2 Contrasting of the treatment response

Effect	NF group (n=30)		DF group (n=31)	
	n	(%)	n	(%)
CR	0	0	0	0
PR	16	53.33	11	35.48
SD	12	40.00	16	51.61
PD	2	6.67	4	12.90
CR+PR	16	53.33	11	35.48

注:²检验,P=0.161

2.2 不良反应比较

两组患者全部均可评价不良反应,NF 组血液学毒性较 DF 组严重,而消化道反应轻,对比结果见表 2。

表 3 两组不良反应比较

Tab 3 Contrasting of the major toxicity

Side effect	NF group (n=30)				DF group (n=31)			
	+	%	+	%	+	%	+	%
Anemia	12	40.00	1	3.33	5	16.13	0	0
Leukopenia	15	50.00	5	16.67	11	35.48	3	9.68
Thrombocytopenia	13	43.33	4	13.33	5	16.13	1	3.23
Nausea and vomiting	10	33.30	2	6.67	14	45.16	12	38.71
Liver damage	3	10.00	0	3.33	3	9.68	1	3.23
Kidney damage	2	6.67	0	16.67	8	25.81	1	3.23
Diarrhea	4	13.33	0	0	3	9.68	0	0

3 讨论

我国是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家之一。目前多用联合化疗,其疗效较单一用药好,缓解期有所延长。CDDP 引入联合化疗后疗效有一定提高,有效率为 30%~50%。DF 为治疗食管癌的基本化疗方案^[1]。但顺铂毒性大,部分患者不能耐受。奈达铂即顺-甘醇酸二氨合铂(cis-diamminoglycolatoplatinum,nedaplatin),是日本盐野义制药公司开发的一个第二代有机铂类抗癌药物,1995 年 6 月在日本首次批准上市^[2]。临床研究证明奈达铂对头颈部肿瘤、食管癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、子宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌和睾丸肿瘤等多种实体瘤有效。临床报道提示奈达铂既可单独用

药,也可和其他化疗药物及放疗合用且对放疗有增敏作用。奈达铂抗癌作用机制与顺铂相同,主要是与核苷反应生成核苷-铂结合物,以顺铂同样的途径与 DNA 结合,抑制 DNA 复制,其溶出度大约是顺铂的 10 倍^[3]。用药期间无需水化。肾毒性和胃肠道毒性较低,且与其他化疗药物联合应用呈现良好的协同作用,与 CDDP 之间无完全交叉耐药^[4],奈达铂治疗指数高,毒副作用小,其剂量限制性毒性为骨髓抑制所致的血小板减少,肾毒性和胃肠道反应发生率均较低^[5]。

近年来国外许多临床研究报道以奈达铂为主治疗晚期食管癌有效率多数在 50% 以上,其有效性高于或相似于常规顺铂为主的治疗方案,且不良反应可以预见,耐受性好^[6]。国内也有相似的研究报道^[7]。本研究结果显示:近期疗效方面,NF 组有效率 53.33%,高于 DF 组的 35.48%,但差别无统计学意义,且对 CDDP 治疗失败或不能耐受 CDDP 不良反应的病例仍有一定疗效,该结果表明以 NDP 为基础的联合化疗对晚期食管癌有效,且其疗效不低于传统的以 CDDP 为基础的化疗方案;不良反应方面,NF 组恶心呕吐的发生率明显低于 DF 组,其中 NF 组主要发生的是 I 度,且经 5-HT₃ 受体拮抗剂止吐处理后均能很快缓解,而 DF 组 II 度恶心呕吐的发生率较高。肾脏毒性 NF 组发生率低于 DF 组且主要为 I 度。肝脏毒性 NF 组和 DF 组发生率无显著性差异。在骨髓抑制方面,两组白细胞下降均以 I 级为主,且发生率 NF 组稍低于 DF 组但差异无统计学意义,

血小板下降 NF 组较 DF 组显著,其中 I 级血小板下降 43.33%, II 级血小板下降 16.13%,且降低多发生于用药后 7~10 天,14 天后经处理全部恢复正常。该结果表明 NF 组恶心、呕吐等上消化道反应发生率明显低于 DF 组,肝肾毒性轻微,其主要剂量限制性毒性为骨髓抑制尤其是血小板减少,给予对症支持治疗及调整用药剂量等处理后均可恢复。因此 NDP 对于老年人及对身体状态较差的病例也可以较好的耐受。

参考文献:

- [1] 周济昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 576-577.
- [2] 徐瑞华,管忠震,姜文奇,等. 奈达铂治疗非小细胞肺癌的 I 期临床研究报告[J]. 癌症, 2002, 21(12): 1354-1358.
- [3] Yoshjoka T, Gamoh M, Shineha R, et al. A new combination chemotherapy with cis-diammine-glycolatoplatinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for advanced esophageal cancers[J]. Internal Medicine, 1999, 38(11): 844-848.
- [4] Takigawa N, Segawa Y, Ueoka H, et al. Combination of nedaplatin and vindesine for treatment of relapsed or refractory non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 46(4): 272-278.
- [5] Hartmann J T, Lipp Hp. Toxicity of platinum Compounds [J]. Expert Opin pharmacother, 2003, 4(6): 889-901.
- [6] Kato H, Fukuchi M, Manda R, et al. Efficacy and toxicity of nedaplatin and 5-FU with radiation treatment for advanced esophageal carcinomas [J]. Anticancer Res, 2003, 23(4): 3493-3498.
- [7] 戴爱娣,潘良熹,尹必俭,等. 国产奈达铂治疗恶性肿瘤 I 期临床研究[J]. 肿瘤防治研究, 2003, 30(5): 425-427.

[编辑校对:刘红武]

(上接第 351 页)

综上所述,胸部肿瘤手术患者通过关胸前罗哌卡因肋间神经阻滞能减轻术后疼痛,减少对术后镇痛药物的需要量,且有利于减少肺部并发症,并具有直视下操作方便、简单、镇痛作用明显、省时等优点,而且是一次性给药、无药物依赖和成瘾性,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 易杰,黄宇光,罗爱伦. 罗哌卡因用于腰麻、硬膜外联合阻滞的临床观察[J]. 中华麻醉学杂志, 2000, 20(3): 26-28.
- [2] 李国鹏,吴俊峰,梁雯. 肺癌术后肋间神经阻滞镇痛效果观察[J]. 现代医院, 2006, 6(4): 26-27.
- [3] Bader AM, Datta S, Flanagan H, et al. Comparison of bupivacaine and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagusnerve [J]. Anesth Analg, 1989, 68(3): 724-727.

ted rabbit vagusnerve [J]. Anesth Analg, 1989, 68(3): 724-727.

- [4] Tuncel G, Ozalp G, Savli S, et al. Epidural ropivacaine or sufentanil-ropivacaine infusions for post-thoracotomy pain[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(3): 375-379.
- [5] Navlet MG, Garutti I, Olmedilla L, et al. Paravertebral ropivacaine, 0.3%, and bupivacaine, 0.25%, provide similar pain relief after thoracotomy [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006, 20(5): 644-647.
- [6] Casati A, Alessandrini P, Nuzzi M, et al. A prospective, randomized, blinded comparison between continuous thoracic paravertebral and epidural infusion of 0.2% ropivacaine after lung resection surgery [J]. Eur J Anaesthesiol, 2006, 23(12): 999-1004.

[编辑:周永红;校对:贺文]