

CF 加 5-Fu 持续滴注联合 CBP 治疗晚期食管癌

江 艺,邱希辉,杨钰贤,林丹霞,张盛奇

High-Dose Folinic Acid, 5-fluorouracil Bolus and Continuous Infusion 48 Hours Combined with Carboplatin in Advanced Esophageal Carcinoma

JIANG Yi, QIU Xi-hui, YANG Yu-xian, LIN Dan-xia, ZHANG Sheng-qi

Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Shantou University School of Medicine, Shantou 515041, China

Abstract **Objective** To assess the anti-tumor efficacy and safety of high-dose-folinic acid plus 5-fluorouracil bolus and continuous infusion 48 hours combined with carboplatin in treating advanced esophageal carcinoma. **Methods** 33 patients with advanced esophageal carcinoma were treated with high-dose-folinic acid plus 5-fluorouracil bolus and continuous infusion 48 hours combined with carboplatin. **Results** There were 3 complete response, 12 partial response, 17 no changes and 1 progressive disease in this series with total response rate of 45.45%. The main side effects include nausea and vomiting, alopecia, bone marrow suppression and mucositis. Other side effects were uncommon. All side effects were tolerable, after treatment the patients were seen making progress. **Conclusion** High-dose-folinic acid plus 5-fluorouracil bolus and continuous infusion 48 hours combined with carboplatin may be a safe and effective therapy for the patients with advanced esophageal carcinoma.

Key words: Advanced esophageal carcinoma; Chemotherapy; Leucovorin; 5-Fu; Carboplatin

摘要:目的 评价大剂量醛氢叶酸加 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 持续 48h 滴注联合卡铂 (CBP) 方案治疗晚期食管癌的客观疗效及毒副反应,探索晚期食管癌较合理治疗方案。方法 对入选的 33 例晚期食管癌病人采用大剂量醛氢叶酸 ($200\text{mg}/\text{m}^2$) + 5-Fu ($3.0\text{g}/\text{m}^2$) 持续 48h 滴注联合 CBP 方案进行治疗,平均 2.61 个疗程。结果 完全缓解 (CR) 3 例,部份缓解 (PR) 12 例,稳定 (NC) 17 例,进展 (PD) 1 例,有效率为 45.45%。主要的毒副反应为恶心呕吐、脱发、骨髓抑制及口腔粘膜炎,经常规对症治疗后果好转。结论 大剂量醛氢叶酸 + 5-Fu 持续 48h 滴注联合卡铂方案治疗晚期食管癌有一定疗效,毒副反应较轻。

关键词:晚期食管癌/化学疗法;大剂量醛氢叶酸/治疗应用;CBP/治疗应用;5-Fu/治疗应用

中图分类号:R730.53;R735.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)11-0829-02

0 引言

顺铂 (DDP) 联合 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 静脉滴注方案一直被认为是头颈部肿瘤化疗主要方案之一。卡铂 (CBP) 为第二代铂类抗癌药,其作用与 DDP 相似,主要引起靶细胞交叉联结,影响 DNA 的合成,同时阻止 DNA 的复制,从而抑制肿瘤细胞生长。有关国外文献报道^[1],CBP 与 DDP 相比,其抗癌作用相当,但毒副作用较轻,尤其在肾毒性、胃肠道反应、神经毒性等较为显著,已有相当的随机研究资料支持 CBP 代替 DDP 用于卵巢癌的一线治疗。本临床研究在 DF 方案基础上,把 DDP 替换为 CBP,5-Fu 采用持续 48h 滴注,并用大剂量醛氢叶酸进行生化调节,进一步研究该方案对晚期食管癌联合化疗的疗效与毒副作用,评价其临床应用价值。

收稿日期:2005-09-21;修回日期:2006-07-14

作者单位:515031 广东,汕头大学医学院附属肿瘤医院内科

作者简介:江艺(1966-),男,学士,副主任医师,主要从事肿瘤内科临床与科研工作

1 资料和方法

1.1 病人选择

我科从 1999 年 8 月~2004 年 12 月期间采用上述治疗方案共收治晚期食管癌 33 例。期 7 例,期 26 例;出现淋巴结转移 22 例,肝转移 5 例,肺转移 3 例;术后复发 3 例;其中男性 23 例,女性 10 例。年龄 39~76 岁,中位年龄 58.0 岁。入选病人均经病理学、组织学及 X 线确诊为晚期食管癌病人。PS (功能状态):0~3, WBC $> 4.0 \times 10^9/\text{L}$, PLT $> 100 \times 10^9/\text{L}$, 肝肾功能正常;以往化疗停止 > 1 个月。

1.2 方法

醛氢叶酸 (CF) $200\text{mg}/\text{m}^2$ 加入 5% 葡萄糖 500ml 中静脉滴注 2h,5-Fu 0.5g 于 CF 滴完后静脉推注,接着用 5-Fu $3.0\text{g}/\text{m}^2$ 持续 48h 滴注;CBP AUC=5 加入 5% G.S 250 ml 滴注,第 1 天。以上用法每 3 周重复一次。5-Fu 持续滴注采用美国百特公司 (Baxter) 的便携式输液泵 (规格:REF C1009, Infusor LV5 5ml/h) 来完成。

1.3 观察指标

疗效评价及毒副反应评价均按 WHO 推荐的实体瘤疗效及毒副反应评价标准。治疗期间详细记录病灶变化情况,血常规每周检查一次,肝肾功能每疗程前检查一次,治疗前后做详细体检及相关物理学检查,如胸片、CT 及 B 超等以便进行疗效评价。详细记录化疗后的消化道反应,口腔粘膜炎,腹泻及手足综合征等副作用的发生情况。

2 结果

2.1 疗效

总疗程数 86 次,平均疗程数为 2.61 次,其中 3 例达到 CR,CR 率为 9.09%;12 例达到 PR,PR 率为 36.36%,总有效率(CR + PR)为 45.45%。17 例为稳定;1 例进展。

2.2 毒副反应

由于治疗前行外周静脉插管,故能有效地保护外周静脉。主要的毒副作用为:恶心呕吐、骨髓抑制、脱发、口腔粘膜炎等,未见毒性相关死亡。毒副作用情况,见表 1。

表 1 33 例病人毒副反应情况(86 个疗程)例(%)

毒副反应项目	WHO 分级				
	0	1	2	3	4
口腔粘膜炎	83(96.51)	2(2.33)	1(1.16)	0	0
恶心呕吐	19(22.09)	41(47.67)	24(27.91)	2(2.33)	0
脱发	37(43.02)	36(41.86)	13(15.12)	0	0
腹泻	86(100.00)	0	0	0	0
CNS 毒性	85(98.84)	0	0	0	1(1.16)
白细胞下降	53(61.63)	13(15.12)	16(18.60)	4(4.65)	0
肾损害(Bun)	84(97.67)	2(2.33)	0	0	0
肝损害(ALT)	86(100.00)	0	0	0	0

3 讨论

DDP、5-Fu 联合化疗方案(DF 方案)在进展期食管癌化疗中广为应用,被认为是食管癌化疗的标准方案^[2]。有关 DDP 与 CBP 抗癌活性及毒副反应的对比研究,Sasaki Y^[3]认为,DDP 是治疗实体瘤的关键性药物,而 CBP 具有与 DDP 至少等效的抗癌活性,但神经毒性较低。另有 Lipp HP 等^[4]研究认为,铂化合物(DDP、CBP 及奥沙利铂)部分结构相似,但其治疗作用、药代动力学和不良反应均有显著差异。针对 CBP 方面毒副作用较 DDP 轻的特点,本研究在 DF 方案基础上,把 DDP 替换为 CBP。

本方案中 5-Fu 采用 48 小时持续滴注,并用 CF 做为生化调节剂进一步发挥 5-Fu 的抗癌活性。从 1984 年开始,由法国 de Gramont 教授发起的 GER-COD 协作组在大肠癌化疗的临床研究中,发现了大剂量醛氢叶酸 + 5-Fu 持续 48h 滴注疗法(双周疗

法,de Gramont 方案)^[5]能大大发挥 5-Fu 的抗癌活性且毒副反应明显减低。5-Fu 持续滴注较单次给药(bolus)有几个优点:(1)可以提高 5-Fu 的剂量强度;(2)5-Fu 的半衰期较短(10~20min),为周期特异性药物,持续滴注时间长有利于发挥较强抗癌作用;(3)可以避免药物毒性蓄积,减少化疗的毒副作用。本项临床观察采用大剂量醛氢叶酸加 5-Fu 持续 48h 滴注联合卡铂方案对晚期食管癌进行联合化疗,总有效率(CR + PR)为 45.45%,与国外报道^[6]的含 DDP 联合化疗方案疗效(30%~50%)相当,毒副作用明显降低。该方案的毒副作用主要为恶心、呕吐,其中 ~ 度者发生率为 75.58%, ~ 度发生率为 2.33%。血液学毒性较低,白细胞下降发生率为 38.37%。另外,口腔粘膜炎发生率较低(3.49%)。其他毒副作用多为 ~ 度,包括脱发、肾损害,其发生率分别为 56.98%、2.33%。大多数毒副作用经常规对症治疗均见好转,未出现相关死亡。1 例(1.16%)出现 ~ 度中枢神经系统(CNS)毒性。Saif MW 等^[7]认为,5-Fu 严重的中枢神经毒性反应与机体 DPD(双氢嘧啶脱氢酶)水平及 5-Fu 的剂量强度密切相关,机体 DPD 缺乏者使用 5-Fu 治疗后可立即出现严重的神经毒性反应。出现 ~ 度中枢神经系统(CNS)毒性患者于化疗后 24 小时内开始出现淡漠、压抑等症,48 小时内进展为浅昏迷,经积极对症支持治疗,患者于 2 天内恢复神志,再行短时间对症支持治疗后病情得到完全康复。

5-Fu 持续静滴时间长短与毒副作用发生密切相关,本方案 5-Fu 采用持续 48h 滴注联合 CBP,既保证了疗效,也明显地降低了相关的毒副作用,尤其适用于年老体弱者。该方案可在临床上推广。

参考文献:

- [1] Kelland LR, McKeage MJ. New platinum agents. A comparison in ovarian cancer[J]. Drugs Aging, 1994, 5(2): 85-95.
- [2] 王留兴,李醒亚,王瑞林,等. 顺铂加 5-氟尿嘧啶联合治疗晚期食管癌 156 例[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(5): 389-391.
- [3] Sasaki Y. Pharmacological approach to the platinum compounds[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1992, 19(4): 456-462.
- [4] Lipp HP, Hartmann JT. Platinum compounds: metabolism, toxicity and supportive strategies[J]. Schweiz Rundsch Med Prax, 2005, 94(6): 187-198.
- [5] Gramont A, Louvet C, Andre T, et al. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen[J]. Eur J Cancer, 1998, 34(5): 619-626.
- [6] 周际昌. 食管癌[A]. 见:周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999. 463-465.
- [7] Saif MW, Wilson RH, Harold N, et al. Peripheral neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12(6): 525-531.

[编辑:贺文]