

紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶 治疗晚期胃癌

陆筱灵, 左 云, 卢玮冬, 徐 卓

(张家港市第一人民医院, 江苏 张家港 215600)

摘 要: [目的] 观察紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶方案(POF)治疗晚期胃癌的临床疗效和不良反应。[方法] 对 48 例晚期胃癌患者采用 POF 方案治疗, 具体用法: 紫杉醇脂质体 $135\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1d 静滴 3h; 奥沙利铂 $135\text{mg}/\text{m}^2$, 第 2d 静滴 2h; 氟尿嘧啶 $500\text{mg}/\text{m}^2$, 化疗泵内持续推注, d_{1-5} 。21d 为 1 个周期, 每 2 个周期评价疗效。[结果] 48 例患者均可评价疗效及毒性, 其中完全缓解(CR)2 例(4.2%), 部分缓解(PR)23 例(47.9%), 稳定(SD)14 例(29.2%), 进展(PD)9 例, 总有效率(RR)52.1%, 中位疾病进展时间(TTP)6.2 个月, 中位生存时间(MST)11.5 个月。临床受益反应评价总有效率 75.0%(36/48)。不良反应主要是骨髓抑制和消化道反应, $\text{III} \sim \text{IV}$ 度骨髓抑制发生率为 22.9%; 其他外周神经毒性、肌肉酸痛、脱发, 多为 $\text{I} \sim \text{II}$ 度; 无化疗相关性死亡病例。[结论] 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶(POF)治疗晚期胃癌的疗效确切, 不良反应患者能够耐受, 可以作为晚期胃癌的一线或二线治疗方案。

关键词: 胃肿瘤; 紫杉醇脂质体; 奥沙利铂; 氟尿嘧啶; 药物疗法

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)07-0524-03

Paclitaxel Liposome Combined with Oxaliplatin and Fluorouracil Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer

LU Xiao-ling, ZUO Yun, LU Wei-dong, et al.

(Zhangjiagang NO.1 Hospital, Zhangjiagang 215600, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical efficacy and toxicity of paclitaxel liposome combined with oxaliplatin and fluorouracil (POF) chemotherapy for advanced gastric cancer. [Methods] Forty-eight cases with advanced gastric cancer were treated with POF regimen: paclitaxel liposome $135\text{mg}/\text{m}^2$ iv 3h d_1 , oxaliplatin $135\text{mg}/\text{m}^2$ iv 2h d_2 , fluorouracil $500\text{mg}/\text{m}^2$ civ d_{1-5} , 21d as a cycle. The treatment efficacy was evaluated after two cycles. [Results] Forty-eight patients were evaluated. Complete response(CR) occurred in 2 cases (4.2%); partial response(PR), 23 cases (47.9%); stable disease(SD), 14 cases (29.2%); and progression disease(PD), 9 cases, and overall response rate (RR), 52.1%. The median time to progression(TTP) was 6.2 months; and the median survival time (MST), 11.5 months. The clinical benefit response was 75.0%(36/48). The main toxicities were myelosuppression and digestive tract toxicity, including $\text{III} \sim \text{IV}$ degree myelosuppression (22.9%). Others toxicities included peripheral neurotoxicity, muscle aches and hair loss, mostly with $\text{I} \sim \text{II}$ degree. No chemotherapy related death occurred. [Conclusion] Paclitaxel liposome combined with oxaliplatin and fluorouracil (POF) chemotherapy is effective and well tolerated as the first or second line regimen for patients with advanced gastric cancer.

Subject words: gastric neoplasms; paclitaxel liposome; oxaliplatin; fluorouracil; drug therapy

化疗在胃癌的治疗中占有重要地位, 选择有效方案利于提高患者的生活质量及延长生存时间。紫杉类、铂类及氟尿嘧啶类在晚期胃癌中显示出较好的效果, 我们于 2008 年 6 月至 2011 年 6 月采用紫杉醇脂质体(P)(商品名: 力朴素, 南京绿叶思科药业

有限公司)联合奥沙利铂(O)、氟尿嘧啶(F)方案(POF)治疗 48 例晚期胃癌患者, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全组 48 例胃癌患者, 男性 32 例, 女性 16 例; 年龄 32~72 岁, 中位年龄 58.2 岁; 全组均经病理组织

通讯作者: 左 云, 主任, 主任医师, 博士; 江苏省张家港市第一人民医院肿瘤科, 江苏省张家港市暨阳西路 68 号(215600); E-mail: Zuoyunl@163.com。

收稿日期: 2012-06-11

学确诊,包括不能手术、非根治术(姑息切除、探查术)以及复发转移的晚期胃癌患者,其中低分化腺癌 18 例,中分化腺癌 16 例,印戒细胞癌 10 例,黏液腺癌 4 例;临床分期均为Ⅳ期,具有可测量的病灶,其中肝转移 20 例,肺转移 5 例,腹、盆腔淋巴结转移 24 例,锁骨上淋巴结转移 4 例,盆腔种植转移 4 例,骨转移 1 例;其中一处转移 28 例,二处转移 16 例,三处及以上转移 4 例;一线用药 30 例,二线用药 18 例;全部患者 Karnofsky 评分 ≥ 60 分。化疗前血常规、肝肾功能及心电图检查基本正常,无化疗禁忌证,化疗前获得知情同意书。

1.2 治疗方法

紫杉醇脂质体 135mg/m²,第 1d 静滴 3h;奥沙利铂 135mg/m²,第 2d 静滴 2h;氟尿嘧啶 500mg/m²,化疗泵内持续推注,d₁₋₅,21d 为 1 个周期。化疗前常规予昂丹司琼止吐处理。使用紫杉醇脂质体前 30min,予地塞米松 5mg 静脉注射,异丙嗪 25mg 肌肉注射,西米替丁 300mg 静脉内注射。至少完成 2 个周期。对化疗第 1 周期白细胞下降达Ⅲ~Ⅳ度者,于第 2 周期结束后 48h,预防应用重组人粒细胞刺激因子治疗。

1.3 疗效及不良反应评价

按照 WHO 实体瘤客观疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以 CR+PR 计算有效率(RR),并且观察中位疾病进展时间(TTP)和中位生存期(MST)。不良反应按照 WHO 抗癌毒性分级标准,分为 0~Ⅳ度。

1.4 临床受益反应评价

临床受益反应是近年来评价包括胃肠道肿瘤在内的难治性肿瘤的一个重要临床指标,包括患者的疼痛程度、止痛药物的消耗量、Karnofsky 评分和体质量变化。疗效分为有效、稳定 and 无效。止痛有效:疼痛评分降低 50%以上或止痛药物用量减少 20 分以上,至少持续 4 周;Karnofsky 评分有效:提高至少 20 分以上,至少持续 4 周;体质量改善有效:体质量增加(非液体潴留) $\geq 7\%$ 。临床受益反应评

估:疼痛评分或镇痛药物用量、Karnofsky 评分、体质量增加 3 项指标中 1 项有效、其他 2 项稳定为有效,3 项全部稳定为稳定,其中 1 项无效即为无效。

2 结 果

2.1 疗 效

48 例患者,共化疗 202 个周期,平均每例化疗 4.2 个周期,均可评价疗效。获得 CR 2 例,PR 23 例,SD 14 例,PD 9 例,RR 为 52.1%,其中初治组有效率为 56.7%,与复治组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.67, P>0.05$)。

随访截止于 2011 年 10 月,48 例均获得随访,其中 30 例死亡,18 例存活,仍在随访中,中位 TTP 为 6.2 个月,MST 为 11.5 个月。见表 1。

2.2 临床受益反应

48 例晚期胃癌临床受益反应评价,总有效率 75.0%(36/48),有效的 36 例中,Karnofsky 评分有效 16 例,止痛有效 15 例,体重增加 5 例。

2.3 不良反应

化疗的不良反应主要是骨髓抑制,白细胞下降发生率 77.1%(37/48),Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制 22.9%(11/48)。非血液学毒性包括:消化道反应(恶心呕吐、腹泻及便秘)多为Ⅰ~Ⅱ度,其中Ⅲ度恶心呕吐反应 3 例(6.3%);Ⅲ度肌肉酸痛 2 例(4.2%),Ⅲ度外周神经毒性 2 例(4.2%),有 10 例出现轻度转氨酶升高。无化疗相关性死亡病例。见表 2。

表 1 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的疗效评价(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR(%)	TTP(月)	MST(月)
初治组	30	2	15	9	4	56.7	6.8	12.6
复治组	18	0	8	5	5	44.4	5.2	8.5
合计	48	2	23	14	9	52.1	6.2	11.5

表 2 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的不良反应(例)

不良反应	毒性分级					Ⅲ~Ⅳ度发生率(%)
	0	I	II	III	IV	
白细胞下降	11	14	12	9	2	22.9
血小板下降	28	16	4	0	0	0
肝功能损害	38	8	2	0	0	0
恶心呕吐	22	14	9	3	0	6.3
腹泻	30	13	4	1	0	2.1
便秘	29	14	5	0	0	0
黏膜炎	35	10	2	1	0	2.1
脱发	20	18	8	2	0	4.2
外周神经毒性	36	8	2	2	0	4.2
肌肉酸痛	30	8	8	2	0	4.2

3 讨论

紫杉醇类、铂类、氟尿嘧啶组成的联合化疗方案,是近几年临床采用的较理想的胃癌化疗方案。以多西他赛、顺铂及氟尿嘧啶组成的 DCF 方案治疗进展期胃癌疗效确定,一项多国多中心的进展期胃癌Ⅲ期临床研究(V325)结果表明^[1],DCF 方案较顺铂联合氟尿嘧啶(CF)方案,疾病进展期明显延长,分别为 5.6 个月和 3.7 个月,总生存期也明显延长,分别为 9.2 个月和 8.6 个月,有效率分别为 39% 和 23%。但 DCF 方案的不良反应不容忽视,其血液学及非血液学毒性均较高,包括Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少、粒细胞缺乏性发热、腹泻、黏膜炎等。在临床实践中联合用药时各药物不良反应可以叠加,晚期胃癌患者体质弱,本身有消化道症状,耐受性较差,近年来设计许多改良方案,紫杉醇与多西他赛同属紫杉类,两者的不良反应谱及疗效不完全一致,以紫杉醇代替多西他赛组成的 PCF 方案是一种可选择的改良方案。Junyl 等^[2]研究报道,入组 54 例晚期胃癌患者,PCF 方案 RR 达 51.2%,中位 TTP 6.9 个月,中位生存时间 12.7 个月,而Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少发生率明显低于 V325 研究。

紫杉醇单药治疗胃癌有效率为 17%~23%^[3],传统紫杉醇注射液使用聚氧乙烯蓖麻油和无水酒精混和溶媒作为助溶剂,而聚氧乙烯蓖麻油进入人体后会促使组织胺释放,使人体产生过敏反应,紫杉醇脂质体将难溶于水的紫杉醇包封在新型药物载体——脂质体磷脂双分子层中,避免溶媒引发的超敏风险。传统紫杉醇在预处理的时候,为预防过敏反应,在给药前 12h 和 6h 分别给予地塞米松各 20mg 口服,而紫杉醇脂质体仅在给药前 30min 地塞米松 5~10mg 静脉注射,减小了大量激素所带来的诸如血糖升高、胃肠道刺激(恶心、呕吐)、睡眠质量下降、血压升高、骨质疏松等不良反应。奥沙利铂为第三代铂类抗肿瘤药物,以 DNA 为靶点,与 DNA 结合的速度较 DDP 快 10 倍以上,并且结合更牢固,具有更强的细胞毒作用^[4],动物实验表明奥沙利铂对多种肿瘤和对 DDP 耐药的肿瘤有明显的抑制作用,且与氟尿嘧啶有协同作用。与 DDP 相比,消化道反应、肾毒性、耳毒性都相对较低,奥沙利铂有一定的神经毒性,停药后能恢复。我们根据国人身体素质,针对晚期胃癌

患者,设计 POF 方案,总有效率为 52.1%,中位 TTP 为 6.2 个月,MST 为 11.5 个月,其中初治组有效率为 56.7%,中位 TTP 6.8 个月,MST 为 12.6 个月;复治组有效率为 44.4%,TTP 为 5.2 个月,MST 为 8.5 个月,但统计学无差异,提示该方案对晚期胃癌的治疗无论是初治还是复治均有较好的疗效,与国内外文文献报道疗效相近^[5,6]。

恶性肿瘤作为一种慢性病,生活质量改善评定可作为疗效评价中重要的观察指标。全组临床受益反应评价总有效率 75.0%(36/48),包括 Karnofsky 评分有效、止痛有效及体重增加等,疗效确切。

从不良反应来看,主要是骨髓抑制,白细胞下降发生率 77.1%,而Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制率为 22.9%,通过预防使用重组人粒细胞刺激因子,全组未发生粒细胞缺乏引起的发热;其他多为Ⅰ~Ⅱ度,经对症处理后很快缓解,均顺利完成疗程,无剂量调整,全组未发生过敏反应。

本研究结果表明,紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、氟尿嘧啶方案治疗晚期胃癌无论初治、复治疗效肯定,可以提高患者生活质量,且不良反应较轻,患者依从性好,可以作为晚期胃癌的一线化疗方案,或其他方案治疗失败的二线方案。

参考文献:

- [1] 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):4991-4997.
- [2] Junyl H, Cho SH, Shim HJ, et al. Phase II study of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. *Korean Med Sci*, 2008, 23(4):586-591.
- [3] Kobayashi M, Oba K, Sakamoto J, et al. Pharmacokinetic of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan[J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(1):52-57.
- [4] De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-time treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol* 2000, 18(16):2938.
- [5] Kim YH, Shhin SW, Kim BS, et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil, and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 85(2):295-301.
- [6] 张华霖, 吴爱国, 刘鹏. 紫杉醇联合奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2006, 2(13):52.