

多西紫杉醇联合奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶的 DOF 方案治疗晚期胃癌的初步研究

惠红霞, 王晓炜, 刘 华, 万一元

(南京医科大学附属淮安市第一人民医院肿瘤内科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:观察多西紫杉醇(DOC)联合奥沙利铂(L-OHP)和 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的 DOF 方案治疗晚期胃癌的临床疗效和不良反应。方法:化疗方案 DOC 75 mg/m²(第 1 天),L-OHP 130 mg/m²(第 1 天),5-Fu 2.5 g/m²,持续静脉滴注 120 h,21 d 为 1 个周期,至少应用 2 个周期,进行疗效评价并评估反应。结果:全组 73 例均可评价疗效,总有效率为 68.5%,其中完全缓解(CR)18 例(24.7%),部分缓解(PR)32 例(43.8%),至肿瘤进展时间为 9.2 个月,中位生存期为 13.7 个月。初治的 46 例有效率为 76.1%,复治的 27 例有效率为 55.5%。主要不良反应为骨髓抑制、口腔黏膜炎和周围神经毒性反应,其中Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降率为 26.0%,无治疗相关性死亡。结论:DOF 方案是晚期胃癌的有效化疗方案,不良反应易于耐受。

[关键词] 胃癌;多西紫杉醇;奥沙利铂;5-氟尿嘧啶;化疗

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)05-700-03

胃癌是发病率和病死率均较高的恶性肿瘤之一。其发病率占消化道肿瘤的 40%~50%,我国属胃癌高发区,发病率、病死率都位于恶性肿瘤前 3 位^[1],许多胃癌患者诊断时已是晚期,失去手术切除治愈的机会。即使是早期胃癌行根治性手术切除的患者 60%也会出现局部复发或远处转移,以化疗为主的综合治疗是晚期胃癌的主要治疗手段。晚期胃癌化疗没有标准方案。本院自 2009 年 1 月~2011 年 6 月开始采用多西紫杉醇(DOC)与奥沙利铂(L-OHP)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合组成 DOF 方案治疗晚期胃癌,观察其疗效及不良反应,现将研究结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

晚期胃癌患者 73 例,其中男 52 例,女 21 例;年龄 32~70 岁,平均 52.6 岁,ECOG 评分为 0~2 分,预期生存期≥3 个月。所有病例均经细胞学或病理组织学证实,治疗前均有可评价病灶。病理类型:低分化腺癌 32 例,中分化腺癌 34 例,黏液腺癌 7 例。既往治疗情况:晚期未手术 40 例,胃癌“开-关”术后 5 例,术后转移 28 例,初治者 46 例,复治者 27 例,复治者均在接受本方案化疗前 1 个月停止其他化疗,既往化疗药物包括 5-Fu、顺铂(DDP)、足叶乙甙和表阿霉素等,均未接受过紫杉类及 L-OHP 治疗。转移部位:左锁骨上淋巴结转移者 5 例,肝转移

者 8 例,肺转移者 4 例,盆腔转移 6 例,腹腔淋巴结转移 30 例,左肾转移 2 例,多发转移 18 例,对治疗后影像学评估疗效达到完全缓解者,行胃镜检查。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

全组患者均行深静脉置管,化疗方案:DOC 75 mg/m² 静脉点滴(第 1 天),维持 1 h,L-OHP 130 mg/m² 静脉点滴(第 1 天),维持 3 h,5-Fu 2.5 g/m² 维持 120 h,3 周为 1 个周期,至少连续治疗 2 个周期后进行疗效评价及不良反应评估,稳定及以上者继续使用原方案,无效则改用其他方案。

1.2.2 疗效评价标准

采用实体肿瘤缓解评价标准(RECIST)判定疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+PR 为总有效率(RR),RR+SD 为临床获益率;肿瘤中位进展时间(TTP)为治疗开始至肿瘤病灶出现进展的时间;中位生存期(MST)为治疗开始至死亡时间的中位数。

1.2.3 毒性评定标准

按 WHO 急性和亚急性毒性标准,分为 0 度、I 度(轻度)、II 度(中度)、III 度(重度)和 IV 度(威胁患者生命)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。数据资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

全组 73 例,接受 2~6 个周期的化疗,平均为 4 个周期,均可评价疗效与不良反应。其中 CR 18 例(24.7%),PR 32 例(43.8%),SD 13 例(17.8%),PD 10 例(13.7%),总有效率(RR)为 68.5%;临床获益率 86.3%;初治患者有效率 76.1%,复治患者有效率

55.5%;低分化腺癌有效率分别为 65.6%、73.5%,黏液腺癌有效率 28.6%;全组患者有 3 例失访,TTP 为 9.2 个月,MST 为 13.7 个月。18 例患者达 CR,其中 10 例为原发灶未行手术切除者,8 例为术后腹腔淋巴结多发转移患者,化疗后经影像学及胃镜检查均判定为 CR,5 例目前分别随访至 14、18、19、21、25 个月,另 1 例腹腔腹膜后多发淋巴结转移化疗后,行手术切除后证实达到病理完全缓解,目前在随访中(表 1)。

表 1 DOF 方案治疗晚期胃癌的临床疗效

类别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
初治	46	13(28.3)	22(47.8)	7(15.2)	4(8.7)	76.1
复治	27	5(18.5)	10(37.0)	6(22.2)	6(22.2)	55.5
低分化腺癌	32	8(25.0)	13(40.6)	7(21.9)	4(12.5)	65.6
中分化腺癌	34	10(29.4)	15(44.1)	6(17.6)	3(8.8)	73.5
黏液腺癌	7	0(0.0)	2(28.6)	2(28.6)	3(42.9)	28.6
合计	73	18(24.7)	32(43.8)	13(17.8)	10(13.7)	68.5

有效率比较,初治与复治相比, $P > 0.05$;不同病理类型比较, $P > 0.05$,其中中分化腺癌与黏液腺癌比较, $P < 0.05$ 。

2.2 不良反应

主要毒性反应为骨髓抑制、口腔黏膜炎和外周神经毒性。白细胞下降率为 90.4%,Ⅲ~Ⅳ度下降率为 26.0%;血小板及血红蛋白下降程度较轻,主要为 I~Ⅱ度,Ⅲ~Ⅳ度发生率分别为 8.2%和 9.6%。黏膜炎发生率为 27.4%,均为 I~Ⅱ度。外周神经毒性发生率 53.4%,多表现为四肢末端感觉异常等 I 级反应。恶心呕吐腹泻的发生率较低,I~Ⅱ度(45.2%)Ⅲ~Ⅳ度(5.4%);肾功能及心脏毒性反应少见,无治疗相关性死亡(表 2)。

表 2 DOF 方案治疗晚期胃癌不良反应 [n(%)]

不良反应	I~Ⅱ度	Ⅲ~Ⅳ度
白细胞减少	47(64.4)	19(26.0)
血小板减少	26(35.6)	6(8.2)
血红蛋白下降	36(49.3)	7(9.6)
恶心呕吐	25(34.2)	2(2.7)
腹泻	8(11.0)	2(2.7)
黏膜炎	20(27.4)	0(0.0)
心脏毒性	3(4.1)	0(0.0)
水钠潴留	5(6.8)	0(0.0)
肾毒性	2(2.7)	0(0.0)
外周神经毒性	39(53.4)	0(0.0)

3 讨论

临床研究提示晚期胃癌的化疗与最佳支持治疗相比,明显改善患者生存率,两者总生存期(月)之比为 8:5,TTP(月)之比为 5:2^[2]。目前,晚期胃癌化

疗仍没有标准方案。

DOC 为新一代抗肿瘤药,主要通过作用于微管系统而抑制细胞分裂,具有广泛的抗肿瘤作用。体外实验显示,DOC 可抑制端粒酶的活性,诱导胃癌细胞的凋亡,对胃癌有明显的抑制作用。Ⅱ期临床研究显示,DOC 单药有效率为 17%~24%。L-OHP 为第三代铂类抗癌药物,对大肠癌有良好效果,对胃癌也具有肯定的治疗价值。5-Fu 多年来一直是治疗胃癌的基本用药,其维持静脉点滴效果显著。V325 试验是一项治疗晚期胃癌的全球多中心Ⅲ期临床试验。随机分为两组,一组给予 DCF 方案,另一组用 CF 方案治疗,结果显示,TTP(月)之比为 5.6:3.7,2 年生存率之比为 18%:9%,中位总生存期(月)之比为 9.2:8.6^[3]。基于这项研究,美国 FDA2006 年批准 DCF 用于治疗未经化疗的晚期胃癌。研究显示,DCF 方案存在严重不良反应,如严重的消化道反应、骨髓抑制(Ⅲ~Ⅳ级粒细胞减少 82%、粒细胞缺乏性发热 29%),患者很难耐受,尤其是老年患者^[4]。REAL-2 研究证实含 L-OHP 的方案疗效不劣于含 DDP 方案,含卡培他滨方案不劣于含 5-FU 方案^[5]。鉴于 DCF 方案严重的不良反应,5-Fu 与卡培他滨疗效相当,但有明显的价格优势,本组用 L-OHP 替代了 DDP,并将 5-Fu 减量,组成了改良方案 DOF,降低了化疗所致的消化道反应、肾毒性、骨髓抑制及黏膜炎发生率。

本组患者 RR68.5%,CR 18 例(24.7%),PR 32 例(43.8%),SD 13 例(17.8%),临床获益率 86.3%;随访

结果显示, 本组患者 TTP 为 9.2 个月, MST 为 13.7 个月, 疗效优于 V325 研究结果 (RR 37%; TTP 5.6 个月; MST 9.2 个月), 考虑可能与 DCF 方案的血液学毒性明显导致药物减量有关, 该研究结果提示, 持续化疗一直到进展并不一定伴随生存获益, 尤其对毒性较大的方案。对初次接受化疗的患者, 有效率达 76.1%, 既往接受化疗的患者, 其有效率为 55.5%, 初治与复治相比无统计学差异, 考虑与样本量小有关, 各病理类型中黏液腺癌的有效率最低 (28.6%), 中分化腺癌与低分化腺癌相比有效率无差异, 中分化腺癌组与黏液腺癌组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 低分化腺癌组与黏液腺癌组相比未能达到统计学差异, 考虑与黏液腺癌病例数过少有关。

DOF 方案的主要不良反应为骨髓抑制、口腔黏膜炎和外周神经毒性, III~IV 度白细胞减少发生率为 26.0%, III~IV 度血小板及血红蛋白下降发生率 8.2%、9.6%, 均明显低于 V325 临床研究, 经粒细胞集落刺激因子等综合治疗后均可缓解, 患者均可耐受; 外周神经毒性发生率为 53.4%, 多表现为四肢末端感觉异常等 I 级反应, 停药 5~7 d 均可逐渐恢复, 对冷刺激敏感, 可以通过教育患者避免冷刺激进行预防; 本组患者黏膜炎常见, 但多为 I~II 度, 均经积极治疗好转; 消化道反应发生率低, 程度轻, I~II 度 (45.2%)、III~IV 度 (5.4%); 本组患者肾毒性及心脏毒性反应少见, 无治疗相关性死亡。

本研究结果提示, DOF 方案是作为晚期胃癌化疗方案之一, 其化疗客观有效率较高, 化疗不良反应较低, 且患者易于耐受, 经对症处理后, 均可恢复

或明显减轻, 可作为晚期胃癌的一线化疗方案。但由于本研究入组病例数不多, 且缺乏随机、双盲对照研究, 结果还不十分令人信服; 今后将扩大病例数, 采用随机、双盲对照方法与常用的化疗方案在疗效及不良反应等方面加以研究, 进一步验证 DOF 方案临床疗效; 同时, 通过检测患者肿瘤组织中基因表达情况, 研究其表达高低与化疗疗效的相关性, 以期达到晚期胃癌的个体化治疗, 这方面将是今后研究的主要方向之一。

[参考文献]

[1] 孙燕, 赵平. 临床肿瘤学进展 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 754

[2] 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): 2903-2909

[3] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase I-II 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

[4] Tetzlaff ED, Cheng JD, Ajani JA. Review of docetaxel in the treatment of gastric cancer [J]. Ther Clin Risk Manag, 2008, 4(5): 999-1007

[5] 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

[收稿日期] 2011-09-21

第一届分子影像学齐鲁国际论坛征文通知

第一届分子影像学齐鲁国际论坛暨第三届山东省分子影像学学术大会定于 2012 年 9 月 21~24 日在烟台市召开, 届时将邀请众多国际、国内著名专家作专题报告, 并进行多种形式的学术交流。现开始征文, 欢迎广大医学影像工作者及相关学科研究人员踊跃投稿及参会。

一、征文内容 以分子影像学相关研究内容为主: 各种分子影像学成像新技术; 分子探针制备; 分子影像学实验和临床初步应用; 药物靶向治疗和随访; 分子影像学管理和质量控制及其他影像医学、分子生物学等方面的论著、讲座、述评、综述、短篇报道、病例讨论。

二、征文要求 应征论文未在其他正式刊物上发表, 具有科学性、先进性、实用性、重点突出; 文字表述准确。提供中英文摘要(目的、方法、结果、结论)和全文; 鼓励英文投稿, 将单独出版英文版论文集并送美国 CPCI-S 数据库; 截稿日期为 2012 年 8 月 1 日。

三、投稿方式 本次会议采用 E-mail 投稿; E-mail: molecularimage@bzmc.edu.cn; 会议网址: http://www.bzmc.edu.cn 投稿请注明姓名、作者单位、详细通信地址、邮政编码、手机号码及 E-mail(需要大会发言请注明)。

主办单位: 滨州医学院, 《磁共振成像》杂志社