

洛铂联合5-氟尿嘧啶与甲酰四氢叶酸治疗晚期胃癌30例

杨升, 卢辉山, 张祥福, 黄昌明, 王川, 吴心愿, 官国先

杨升, 卢辉山, 张祥福, 黄昌明, 王川, 吴心愿, 官国先, 福建医科大学附属协和医院肿瘤科 福建省福州市 350001

作者贡献分布: 此课题由杨升、卢辉山、张祥福、黄昌明及王川设计; 杨升、卢辉山、张祥福、黄昌明、王川、吴心愿及官国先进行实验操作; 杨升与卢辉山负责数据分析并进行论文写作; 卢辉山审核。

通讯作者: 卢辉山, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院肿瘤科. lsh801@163.com
电话: 0591-83357896

收稿日期: 2010-01-23 修回日期: 2010-02-21

接受日期: 2010-03-02 在线出版日期: 2010-04-08

Efficacy of lobaplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced gastric cancer: a report of 30 cases

Sheng Yang, Hui-Shan Lu, Xiang-Fu Zhang, Chang-Ming Huang, Chuan Wang, Xin-Yuan Wu, Guo-Xian Guan

Sheng Yang, Hui-Shan Lu, Xiang-Fu Zhang, Chang-Ming Huang, Chuan Wang, Xin-Yuan Wu, Guo-Xian Guan, Department of Oncology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Correspondence to: Professor Hui-Shan Lu, Department of Oncology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. lsh801@163.com

Received: 2010-01-23 Revised: 2010-02-21

Accepted: 2010-03-02 Published online: 2010-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of lobaplatin (LBP) plus 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (CF) in the treatment of advanced gastric cancer.

METHODS: The clinical data for 30 patients with advanced gastric cancer treated with LBP plus 5-FU and CF from March 2004 to September 2008 were retrospectively reviewed. All patients received at least two cycles of chemotherapy, each lasting 21 days and consisting of LBP 30 mg/m² IV d 1, 5-FU 300 mg/m² IV d 1-5, and CF 100 mg/m² IV d 1-5.

RESULTS: Thirty patients received 2 to 6 cycles of chemotherapy, with a median of three cycles. All patients were evaluable for efficacy and toxicity. No patients obtained a complete response.

Partial response was achieved in 12 patients, stable disease in 5 patients, and progressive disease in 13 patients. The objective response rate was 40% (12/30). The tumor control rate was 56.7% (17/30). Therapy was generally well tolerated. Major toxicity was myelosuppression and gastrointestinal sensitivity, including anaemia, thrombocytopenia, leukocytopenia, and nausea and vomiting. No chemotherapy-related death occurred.

CONCLUSION: LBP plus 5-FU and CF regimen is effective and safe for patients with advanced gastric cancer.

Key Words: Lobaplatin; 5-fluorouracil; Leucovorin; Chemotherapy; Advanced gastric cancer

Yang S, Lu HS, Zhang XF, Huang CM, Wang C, Wu XY, Guan GX. Efficacy of lobaplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced gastric cancer: a report of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 1063-1066

摘要

目的: 观察洛铂(LBP)联合5-氟尿嘧啶(5-Fu)与甲酰四氢叶酸(CF)治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应。

方法: 回顾性分析我科2004-03/2008-09收治的30例具有完整临床资料的晚期胃癌患者接受LBP联合5-Fu与CF方案治疗的情况。LBP 30 mg/m²静滴, 第1天; 5-FU 300 mg/m²静滴, 第1-5天; CF 100 mg/m²静滴, 第1-5天, 3 wk为1周期, 至少接受2个周期化疗后按照WHO标准评估疗效及不良作用。

结果: 30例患者共进行124个周期化疗, 中位3(2-6)个周期, 其中完全缓解(CR)0例, 部分缓解(PR)12例, 稳定(SD)5例, 进展(PD)13例, 客观有效率(ORR)为40%(12/30), 临床肿瘤控制率(TCR)为56.7%(17/30)。不良作用主要是骨髓抑制与胃肠道反应, 而肝功能异常及神经系统毒性等较轻, 无明显肾毒性和心脏毒性、未发生因化疗产生严重不良作用而终止治疗者和化疗相关性死亡病例。

■背景资料

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内发病率仅次于肺癌, 位居第2位。我国每年胃癌发病率约为60/10万, 位居所有恶性肿瘤死亡的第1位。我国胃癌患者早期所占比例不足10%, 多数患者在就诊时已是局部晚期或发生转移, 失去根治性手术机会, 而单纯手术治疗预后亦未达到理想效果, 且其术后复发率也很高, 化学治疗已成为晚期胃癌姑息治疗主要手段。因此寻找疗效显著且耐受性良好的化疗方案是面临的主要问题。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

■研发前沿

当前,长期临床实践证明联合化疗可以提高疗效,延长晚期胃癌患者的生存期,但迄今为止尚缺乏公认的金标准化疗方案。因此,开发新药物、设计新方案已成为胃癌研究的热点。洛铂是第3代新型铂类抗癌药,研究显示其毒性反应较第一、二代铂类药物轻微,潜在良好应用前景。

结论: LBP联合5-FU与CF治疗晚期胃癌疗效确切,不良反应可以耐受,值得临床深入研究、推广。

关键词: 洛铂; 5-氟尿嘧啶; 甲酰四氢叶酸; 化学治疗; 晚期胃癌

杨升, 卢辉山, 张祥福, 黄昌明, 王川, 吴心愿, 官国先. 洛铂联合5-氟尿嘧啶与甲酰四氢叶酸治疗晚期胃癌30例. 世界华人消化杂志 2010; 18(10): 1063-1066

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1063.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤,早期诊断率较低,多数患者就诊时已是局部晚期或发生转移,单纯手术治疗预后亦较差,5年生存率仍徘徊在20%-30%,且其术后复发率也很高^[1,2]。化学治疗已成为晚期胃癌的主要治疗手段,研究表明,联合化疗可以提高疗效,延长晚期胃癌患者的生存期,但迄今为止尚无公认的金标准。因此,开发新药物、设计新方案已成为胃癌研究的热点^[3,4]。洛铂(lobaplatin, LBP)是第3代新型铂类抗癌药,研究显示其毒性反应较第一、二代铂类药物轻微。本文回顾性分析我科2004-03/2008-09收治30例具有完整临床资料的晚期胃癌患者接受LBP联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)与甲酰四氢叶酸(leucovorin, CF)治疗方案治疗情况,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 晚期胃癌患者30例,其中男16例,女14例,年龄25-69(中位年龄47)岁,均经病理学或细胞学证实、有远处转移、手术后复发或无法手术的晚期胃癌患者,其中低分化腺癌15例、中分化腺癌10例、黏液腺癌4例、印戒细胞癌1例。均有可测量病灶,转移部位包括肝、肺、腹盆腔、淋巴结等(脑转移及伴其他不可测量病灶的骨转移除外),ECOG评分0-2,预计生存时间超过3 mo,根据UICC1997年分期标准均为IIIb-IV期,其中IIIb期19例、IV期11例,而初治者24例、复治者6例(既往均接受过全身联合静脉化疗)。无心、肝、肾功能异常,血白细胞计数 $>4 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $>2 \times 10^9/L$,血小板计数 $>80 \times 10^9/L$,肝肾功能正常,心电图无异常,无脑及周围神经系统疾病,无同时使用其他化疗药物。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 第1天, LBP 30 mg/m^2 , 静脉滴注; 第1-5天, 5-FU 300 mg/m^2 , 静脉滴注; 第1-5天, CF 100 mg/m^2 , 静脉滴注, 3 wk为1周期。化

疗前常规使用5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃)拮抗剂预防恶心、呕吐反应及阿拓莫兰、易善复保护肝功能等。全部患者均接受至少2周期的化疗,每治疗2个周期后选择性应用B超、胃镜、CT或MR等影像学复查肿瘤病灶、综合评价,治疗期间进行不良反应评估。

1.2.2 评价标准: 疗效评价按照1997年WHO制定标准进行临床评估,完全缓解(complete remission, CR): 症状缓解,阳性体征消失,体检及影像学证实,持续4 wk以上;部分缓解(partial remission, PR): 肿块减小50%以上,并持续4 wk以上,无新病灶出现;稳定(stable disease, SD): 症状减轻或缓解,肿块减少不足50%或增大25%以下,无新病灶出现;进展(progression disease, PD): 肿块增大25%以上或出现新病灶。客观有效率(objective response rate, ORR): CR+PR, 临床肿瘤控制率(tumor control rate, TCR): CR+PR+SD。有效和稳定的患者经4 wk后重新评价确定。不良反应按照美国癌症研究所(national institutes of health, NCI)的常规化疗毒性分级标准(common toxicity criteria, CTC)^[5]进行观察和判断,分为0-IV级。随访截止2009-06,生存时间按月记录,为诊断开始日至末次随访日或死亡日(survival time, ST),疾病进展时间为从治疗开始至肿瘤复发或进展的时间(time to progression, TTP)。

2 结果

2.1 临床疗效 全部患者均可评价疗效。30例患者共进行124个周期化疗,中位3(2-6)个周期,30例患者中17例患者肿瘤获得控制,其中CR 0例,PR 12例,SD 5例,PD 13例,ORR为40%(12/30),TCR为56.7%(7/30)。病理类型与疗效关系中低分化腺癌PR 10例,PD 5例;中分化腺癌PR 2例,SD 5例,PD 3例;黏液腺癌与印戒细胞癌均无效。中位疾病进展时间(media time to progression, mTTP)4.4(2-22) mo,中位生存时间(media survival time, MST)8.3(4-32) mo,中位随访时间(median follow-up time, MFT)12(2-28) mo,1年生存率(survival rate, SR)为33.3%(10/30),2年SR为13.3%(4/30)。

2.2 不良作用 30例患者均完成至少2周期化疗,共行124个周期化疗,均可评价不良作用。主要不良作用是骨髓抑制与胃肠道反应,而肝功能异常及神经系统毒性等较轻。骨髓抑制中以贫血发生率为最高,Ⅰ/Ⅱ度发生率15例(50.0%)、Ⅲ/Ⅳ度发生率2例(6.7%),骨髓抑制其次表现为

血小板减少, I/II度发生率13例(43.3%)、III/IV度发生率1例(3.3%), 而白细胞下降 I/II度发生率为12例(40%), III/IV度发生率亦为1例(3.3%); 胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐, I/II度恶心、呕吐者14例(46.7%)、III度1例(3.3%)、I/II度腹泻2例(6.7%)、无III/IV度腹泻。8例(26.7%)出现肝功能异常, 主要表现为血清转氨酶升高, 轻度至中度; 而周围神经症状、口腔黏膜炎等方面不良反应均为轻度。无明显肾毒性和心脏毒性, 未发生因化疗产生严重不良反应而终止治疗者和化疗相关性死亡病例。

3 讨论

胃癌是对化疗较为敏感的消化系恶性肿瘤, 有关晚期胃癌的化疗益处西方国家尽管争论已久。但众所周知, 目前已有足够的证据支持化学治疗与最佳支持治疗相比, 可以显著改善晚期胃癌患者的预后。应用化学治疗患者一般生存期为7.5-12 mo, 而仅接受最佳支持治疗的患者一般生存期为3-5 mo。此外, 研究表明, 化疗组患者生活质量亦较最佳支持治疗组明显改善^[6]。20世纪80年代FAMTX(5-FU、阿霉素、甲氨喋呤)方案曾是晚期胃癌治疗的标准方案, 然而临床实践结果显示其缓解率、有效时间和中位生存期都很低。其后出现的EAP(足叶乙甙、阿霉素、顺铂)、LEFP(甲酰四氢叶酸钙、5-FU、表阿霉素、顺铂)等方案有效率略有提高但不良反应大。近期, 欧洲的一项大型随机研究表明, ECF(表阿霉素、5-FU、顺铂)方案治疗晚期胃癌无论有效率和患者生存时间均较FAMTX方案明显改善, 欧洲癌症研究与治疗组织(European organization for research on treatment of cancer, EORTC)推荐ECF方案作为胃癌的标准治疗方案, 但美国和日本等国家则在长期临床研究中确定5-FU联合DDP方案作为治疗胃癌的标准方案^[7,8]。当前以铂类+5-FU/CF为主的联合化疗方案在临床已广泛应用, 但第一代铂类药物顺铂、锡铂等严重的胃肠道反应、肾毒性与耳毒性限制了其在相当部分患者中应用, 而第二代铂类药物卡铂、依铂等胃肠道反应虽较第一代轻, 但骨髓抑制为其剂量限制性毒性, 且与第一代铂类表现出交叉耐药性, 故一、二代铂类药物在胃癌中的疗效亦未尽如人意。第三代铂类药物奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)的出现为胃癌化疗带来了希望, 临床研究表明其对胃癌有着明显抗癌活性, 以其低毒、高效与氟尿嘧

啶及CF联合应用取得了良好的疗效, 但仍因其CR率低、生存期延长不显著, 学者们仍在进行多种药物、多种方案的临床试验, 以找出更合理、更好疗效、更低毒性的化疗药物及药物组合^[9,10]。

LBP是第三代铂类抗肿瘤药物, 化学名为1, 2-二氢甲基-环丁烷-乳酸合铂非对映异构体铂类复合物。其抗肿瘤机制与其他铂类相似, 源于形成DNA的链内和/或链间交联, 阻碍其复制和转录的过程, 从而干扰肿瘤细胞周期运行, 达到抑制肿瘤的目的^[11]。Eliopoulos等^[12]则研究了LBP影响c-Myc前致癌基因表达作用。c-Myc在调节肿瘤细胞增殖、分化、凋亡中起作用, LBP可导致c-Myc表达过度, 但对C-hras表达没有影响, 提示, LBP可能特异性地改变某些基因的表达而发挥作用。国外研究证明, LBP的抗癌活性与顺铂和卡铂相似, 但治疗指数(therapeutic ratio, TR)等于或高于顺铂和卡铂, 且对部分顺铂和卡铂耐药的肿瘤依然有效^[11]。Harstrick等^[13]进行体外LBP与顺铂对胃癌细胞株细胞毒性实验表明, 在相同药物浓度(0.1 mm/L)情况下, LBP有着更强抗肿瘤生物学活性, 此外LBP对某些顺铂耐药性胃癌细胞株亦有明显抑制作用。而国内开展多中心II期临床研究结果显示, LBP单药对晚期胃癌患者临床肿瘤控制率可达75%^[14]。本组30例患者中17例患者肿瘤获得控制, 其中虽然CR无1例, 但PR 12例, SD 5例, PD 13例, ORR为40%(12/30), TCR为56.7%(17/30)。mTTP 4.4 mo, MST 8.3 mo, 1、2年SR分别为33.3%和13.3%。本组LBP联合5-FU与CF治疗晚期胃癌的效果与文献报道应用FOLFOX(奥沙利铂、CF、5-FU)、EOF(表阿霉素、奥沙利铂、5-FU)等方案治疗进展期胃癌疗效较相近^[15-17]。究其原因可能与本组患者多为初次治疗, 复发与治疗失败患者比例较低, 因而敏感性较好, 耐药性发生相对低, 效果较为理想; 其次本组患者多为IIIb期, 基本为局部晚期, 广泛转移相对少见; 另外, 源自LBP本身具有广泛良好的抗癌活性。本组黏液腺癌与印戒细胞癌患者接受联合化疗均无效, 这与他们的不敏感特性相关, 既往的不少研究已证实这一点^[18]。本方案最明显不良反应为骨髓抑制, 多数患者出现不同程度贫血、血小板减少、白细胞下降, 但多为I/II度, 且经选择性地使用重组人红细胞生成素、重组人白介素-11、粒细胞集落刺激因子或血小板生成素等处理均可逆性好转, III/IV度骨髓抑制多出现在化疗第2周期以

■应用要点

本文回顾性分析提示洛铂是一种安全、有效的铂类新药, 其联合5-FU与CF治疗晚期胃癌疗效较好、临床受益率较高、可改善患者生活质量, 且耐受性好, 有着较广的适应范围, 可行大规模、多中心临床试验进一步深入研究。

■同行评价

本化疗方案是一种安全、有效的方法,治疗晚期胃癌疗效较好,临床受益率较高,可改善患者生活质量,且不良反应可以耐受,值得临床深入研究,进一步推广应用。

后每周期的第2周,除予积极对症治疗刺激骨髓造血功能外,尚需要抗生素防治感染,所以应用LBP治疗后应较长时间严密监测患者外周血象变化。胃肠道反应及时给予对症处理,均能缓解基本恢复正常,而肝功能异常及神经系统毒性等较轻,未发生因化疗产生严重不良反应而终止治疗者和化疗相关性的死亡。此与LBP在体内和白蛋白结合率低,主要通过肾脏代谢,给药24 h后74%±3%即可从尿中清除密切相关。多项临床期研究均表明其主要为剂量限制性骨髓抑制,肾毒性、耳毒性及神经毒性轻微^[19]。

总之,LBP是一种安全、有效的铂类新药,其联合5-FU与CF治疗晚期胃癌疗效较好、临床受益率较高、可改善患者生活质量,且耐受性好,值得临床深入研究、进一步推广^{〔14,20,21〕}。

4 参考文献

- 1 万进, 吴泽宇. 胃癌的外科治疗现状与问题. 实用医学杂志 2007; 23: 2793-2795
- 2 Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3773-3780
- 3 Kang GH, Kim GS, Lee HR, Yuh YJ, Kim SR. A Phase II Trial of Paclitaxel, 5-fluorouracil (5-FU) and Cisplatin in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 106-110
- 4 Takanashi K, Minami S, Miyajima N, Hirako T, Hirakawa M, Koh Y, Saitoh T, Ueno Y, Sasagawa Y. [A long term survivor of advanced gastric cancer treated with multi-drug combination chemotherapy] *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 2278-2280
- 5 万德森, 潘志忠. 大肠癌. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 428-437
- 6 Wils J. The treatment of advanced gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 397-406
- 7 Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Köhne CH, Cascinu S, Aapro M. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 182-194
- 8 曹妮达, 赵爱光, 朱莹杰, 杨金坤. 进展期胃癌化疗疗效的中国文献分析. 世界华人消化杂志 2008; 16: 436-442
- 9 Park YH, Kim BS, Ryoo BY, Yang SH. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 959-963
- 10 Kitano Y, Hatabe S, Inoue K, Funai S, Tanaka A. [S-1 + CPT-11 combination therapy with continuing 30-month CR in a recurrent gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis in adjuvant chemotherapy with S-1--a case report] *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 161-163
- 11 McKeage MJ. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 119-128
- 12 Eliopoulos AG, Kerr DJ, Maurer HR, Hilgard P, Spandidos DA. Induction of the c-myc but not the cH-ras promoter by platinum compounds. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 33-38
- 13 Harstrick A, Bokemeyer C, Scharnofke M, Hapke G, Reile D, Schmoll HJ. Preclinical activity of a new platinum analogue, lobaplatin, in cisplatin-sensitive and -resistant human testicular, ovarian, and gastric carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 43-47
- 14 刘秀峰, 秦叔逵. 洛铂的临床研究进展. 临床肿瘤学杂志 2006; 11: 549-552
- 15 Santini D, Graziano F, Catalano V, Di Seri M, Testa E, Baldelli AM, Giordani P, La Cesa A, Spalletta B, Vincenzi B, Russo A, Caraglia M, Virzi V, Cascinu S, Tonini G. Weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (OXALF) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer: results of a phase II trial. *BMC Cancer* 2006; 6: 125
- 16 Oh SY, Kwon HC, Seo BG, Kim SH, Kim JS, Kim HJ. A phase II study of oxaliplatin with low dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) as first line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 336-341
- 17 Yan D, Dai H. [FOLFOX regimen in the patients with locally advanced or metastatic gastric cancer] *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2009; 31: 217-219
- 18 王绍平, 范开席. IFL方案治疗晚期胃癌的临床研究. 中国肿瘤临床与康复 2009; 16: 242-244
- 19 周宏锋, 张玉新, 程黎阳, 丁洪亮. 洛铂、氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合化疗的临床毒副作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 86-87
- 20 Galanski M, Jakupiec MA, Keppler BK. Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2075-2094
- 21 Zhang J, Liu D, Li Y, Sun J, Wang L, Zang A. Status of non-classical mononuclear platinum anticancer drug development. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 1357-1366

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕