

L-OHP联合三种氟尿嘧啶制剂治疗进展期胃癌180例

许进军, 甘宁

许进军, 甘宁, 湖北省肿瘤医院中西医结合科 湖北省武汉市 430034

许进军, 主治医师, 主要从事晚期肿瘤的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此课题由许进军设计; 研究过程由许进军与甘宁共同实施完成; 数据分析由甘宁完成; 本论文写作由许进军与甘宁共同完成。

通讯作者: 许进军, 主治医师, 430034, 湖北省武汉市卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院中西医结合科。

penlink1975@sina.com

电话: 027-87670032

收稿日期: 2013-12-10 修回日期: 2013-12-26

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-02-28

Efficacy of oxaliplatin in combination with three different fluoropyrimidine regimens for patients with advanced gastric carcinoma

Jin-Jun Xu, Ning Gan

Jin-Jun Xu, Ning Gan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430034, Hubei Province, China

Correspondence to: Jin-Jun Xu, Attending Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital, Zhuodaoquan South Road, Wuhan 430034, Hubei Province, China. penlink1975@sina.com

Received: 2013-12-10 Revised: 2013-12-26

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-02-28

Abstract

AIM: To study the efficacy and safety of three different fluoropyrimidine regimens in combination with oxaliplatin for patients with advanced gastric carcinoma (AGC).

METHODS: One hundred and eighty patients with AGC were included in the study and divided into three groups (60 patients in each group) from January 2008 to January 2013. Group A was treated with FOLFOX4 regimen, group B with XELOX regimen, and group C with L-OHP + S-1. Liver and kidney function test and chest and abdominal CT or MRI were performed before and after treatment. The survival data between three groups were compared statistically.

RESULTS: All patients were assessable for tox-

icity and response to treatment. In groups A, B and C, the recovery rate (RR) was 38.3%, 41.7% and 45%, respectively; disease control rate (DCR) was 55%, 68.3% and 66.7%; median time to progression (MTTP) was 5.5, 6.5 and 6.7 months; and mean overall survival (MOS) was 11.0, 13.1 and 14.5 months. Side effects were similar among the three groups, mainly including bone marrow depression, nausea, vomiting, nervous system toxicity and hand-foot syndrome, although the incidence of stomatitis was higher in group C than in groups A and B.

CONCLUSION: Oxaliplatin in combination with three different fluoropyrimidine regimens has appreciable curative effects and is well tolerated in AGC patients, with the efficacy of S-1 and capecitabine being better.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric carcinoma; Fluorouracil; Capecitabine; Combined chemotherapy

Xu JJ, Gan N. Efficacy of oxaliplatin in combination with three different fluoropyrimidine regimens for patients with advanced gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(6): 853-857 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i6.853>

摘要

目的: 评价奥沙利铂联合3种氟尿嘧啶制剂的化疗方案治疗进展期胃癌的有效性和安全性。

方法: 回顾性分析2008-01/2013-01我院治疗进展期胃癌180例, 分3组, 每组60例。A组: 患者给予奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙; B组: 患者给予奥沙利铂联合卡培他滨; C组: 患者给予奥沙利铂联合替吉奥。比较3种不同给药方案前后血常规、肝肾功能、胸腹部CT扫描及胃镜等检查的变化, 分析近期疗效及化疗的不良反应; 采用Kaplan-Meier法、Log-rank检查比较3组患者的生存期及疾病进展时间。

结果: 180例均可评价疗效, A、B、C组的恢复

■背景资料

据世界卫生组织癌控项目的统计数据, 全球每年死于癌症的患者高达700万例, 其中死于胃癌的患者占了70万例。疑似胃癌患者中的四分之三确诊时已为晚期, 已丧失最佳治疗时机, 同时针对早期胃癌患者术后2年内有一半以上会转移, 且晚期胃癌的治疗效果欠佳, 预后非常差, 5年生存率不到10%。

■同行评议者

王邦茂, 教授, 天津医科大学总医院消化内科

■ 研发前沿

胃癌是一种严重威胁人类生命安全和健康的恶性肿瘤,在亚洲、南美洲及东欧等地区的发病率显得特别高,在我国也居恶性肿瘤发病率及死亡率的前列。我国每年新确诊病例约占全球总数的1/3。针对这样严峻的形式,那么选取合理的化疗方案对胃癌进行积极治疗就显得很重要。

率(recovery rate, RR)分别为38.3%、41.7%、45%;疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为55%、68.3%、66.7%;疾病中位无进展生存期(median time to progression, MTTP)分别为5.5、6.5、6.7 mo;平均总生存时间(median overall survival, MOS)分别为11.0、13.1、14.5 mo。所有患者经药物治疗后出现骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应的统计无明显的差异,但是C组口腔黏膜炎发病率高于A和B组。

结论: 奥沙利铂联合3种不同氟尿嘧啶制剂对进展期胃癌进行治疗,均有一定疗效,并且不良反应可以耐受,其中替吉奥和卡培他滨效果较好。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 氟尿嘧啶; 卡培他滨; 联合化疗

核心提示: 本研究中采用3种不同的氟尿嘧啶制剂联合奥沙利铂来治疗进展期胃癌: 其中含卡培他滨与替吉奥(gimeraciland oteracil porassium, S-1)的两组治疗恢复率(recovery rate)分别为41.7%、45%,与5-氟尿嘧啶(flurouracil, 5-FU)组比较,效果相当,但有S-1与卡培他滨两组的疾病控制率(disease control rate, DCR)明显增高,分别为66.7%、68.3%,与5-FU组相比差异明显,足以证明卡培他滨和S-1较5-FU制剂效果好且方便。另外TPP以卡培他滨和S-1组疗效较好,比后面口服的氟尿嘧啶制剂效果好,这个结果已经在以往的研究中得到证实。

许进军, 甘宁. L-OHP联合三种氟尿嘧啶制剂治疗进展期胃癌180例. 世界华人消化杂志 2014; 22(6): 853-857 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.853>

0 引言

胃癌是一种严重威胁人类生命安全和健康的恶性肿瘤,在亚洲、南美洲及东欧等地区的发病率显得特别高^[1],在我国也居恶性肿瘤发病率及死亡率的前列。我国每年新确诊病例约占全球总数的1/3。针对这样严峻的形式,那么选取合理的化疗方案对胃癌进行积极治疗就显得很重要。5-氟尿嘧啶(flurouracil, 5-FU)作为一种常见的化疗药物,临床常用其来治疗胃癌,但由于5-FU的首过代谢显著及亲脂性较低且其治疗剂量与中毒剂量接近,所以容易影响治疗效果且易出现不良反应^[2]。卡培他滨(xeloda, XLD)和替

吉奥(gimeraciland oteracil porassium, S-1)是两种口服氟尿嘧啶类药物,临床前期试验结果显示其有着较好的生物利用度和抗肿瘤活性,近年有文献报道可以用他们来治疗胃癌;另外奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)作为是第3代铂类化疗药物,其与5-FU具有协同作用,适用于对5-FU耐药的患者^[3]。本研究对L-OHP联合3种氟尿嘧啶药物治疗进展期胃癌的安全性及疗效进行观察。

1 材料和方法

1.1 材料 临床资料选取2008-01/2013-01我院收治的未手术进展期胃癌患者180例,标准:(1)观察指标及病理组织学诊断肯定;(2)预计生存时间大于3 mo且ECOG评分≤2分;(3)肝肾功能正常骨髓储备良好,经诊断无其他原发肿瘤。选取的180例患者中:男117例,女63例,年龄27-79岁,平均64.23岁±0.6岁,中位年龄62岁±0.2岁。180例患者按随机数字表法分为3组,每组60例,按病例分型(表1)。在治疗前做常规临床检查,且入组前与患者及家属均签化疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 化疗方案A组: L-OHP 130 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL,持续静脉滴入2 h, d1; CF 200 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL,静脉滴入2 h, d1-2; 5-FU 600 mg/m²持续静脉灌注22 h, d1-2; 5-FU 400 mg/m²静脉推注, d1-2。每2周重复一次。4个周期后评价疗效及不良反应。化疗方案B组: L-OHP 130 mg/m²加入5%葡萄糖注射液500 mL,持续静脉滴入2 h, d1; XLD 1000 mg/m²早晚两次口服, d1-14, 21 d为一个周期。2个周期评价疗效。化疗方案C组: L-OHP同方案B; S-1 40-50 mg/m², 早晚两次口服, d1-14, 餐后服用, 21 d为一个周期, 2个周期评价疗效。支持治疗: 所有患者均行中心静脉置管术; 均给与恩丹西酮等被预防化疗引起的呕吐; 给予粒细胞集落刺激因子, 且根据不良反应适量减量。注: A组患者最多接受12个治疗周期; B和C组患者最多接受8个周期。

1.2.2 疗效评定标准: 按照全国实体瘤药物治疗疗效评定标准进行评估^[4]: 主要分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。客观指标主要依靠胃镜, 另外CT和MRI作为辅助检查; 对于达到CR或PR的病例, 4 wk后影像学检查以确认。且按照2000国立癌症研究所的常规毒性判定标准不良

表 1 不同治疗组进展期胃癌患者基线资料比较 [$n = 60, n(\%)$]

临床特征	A组	B组	C组	P值
性别				
男	42(70.0)	38(63.3)	37(61.7)	0.61
女	18(30.0)	22(36.7)	23(38.3)	
年龄(岁)				
<65	15(25.0)	21(35.0)	13(21.7)	0.236
≥65	45(75.0)	39(65.0)	47(78.3)	
病例分型				
低分化腺癌	33(55.0)	37(61.7)	32(53.3)	0.815
中分化腺癌	7(11.7)	6(10.0)	8(13.3)	
粘液腺癌	6(10.0)	9(15.0)	8(13.3)	
印戒细胞	14(23.3)	8(13.3)	12(20.0)	
ECOG评分				
0-1	48(80.0)	38(63.3)	40(66.7)	0.107
2	12(20.0)	22(36.7)	20(33.3)	
分期				
III期	44(73.3)	37(61.7)	42(70.0)	0.407
IV期	16(26.7)	23(38.3)	18(30.0)	
转移部位				
淋巴结	32(53.3)	30(50.0)	29(48.3)	0.937
肝	10(16.7)	10(16.7)	11(18.3)	
肺	7(11.7)	10(16.7)	6(10.0)	
腹膜	8(13.3)	6(10.0)	11(18.3)	
其他脏器	3(5.0)	4(6.7)	3(5.0)	

A组: 患者给予奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙; B组: 患者给予奥沙利铂联合卡培他滨; C组: 患者给予奥沙利铂联合替吉奥。

反应分度标准评定不良反应。

1.2.3 随访: 所有患者采用门诊复查和电话随访, 自化疗周期结束后每3月随访1次, 随访终点为肿瘤转移或死亡, 共随访1-30 mo。

统计学处理 采用统计软件SPSS17.0对资料数据应用 χ^2 检验或秩和检验进行分析; 另外采用Kaplan-Meier方法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 A、B和C组患者的恢复率(recovery rate, RR)(表2)分别为36.7%(22/60)、41.7%(25/60)、45.0%(27/60), 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.667, P = 0.732$)。疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为55.0%(33/60)、68.3%(41/60)、66.7%(40/60), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.727, P = 0.256$)。随访结束后统计得出结论, 148例患者死亡, 22例生存, 失访10例。

2.2 远期疗效 所有患者共900个周期化疗, 平

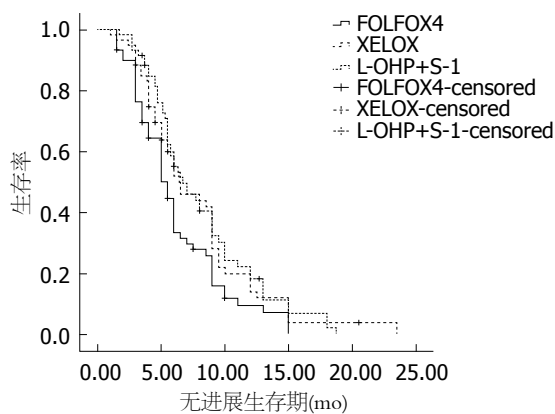


图 1 不同化疗方案组患者疾病进展时间。

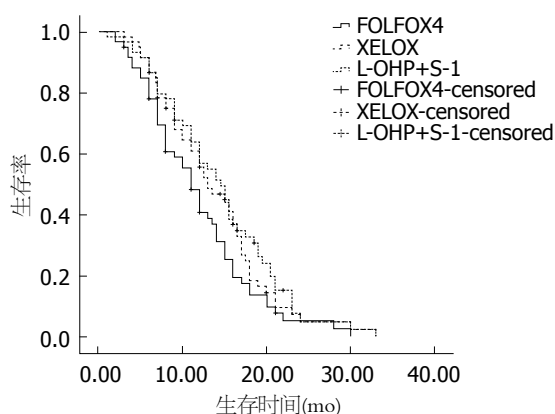


图 2 不同化疗方案组患者生存时间。

均每个患者5个化疗周期。A组的疾病中位无进展生存期(median time to progression, MTTP)分别为5.5 mo(95%CI: 4.5-6.5 mo), B组的为6.5 mo(95%CI: 4.4-8.6 mo), C组的为6.7 mo(95%CI: 4.7-8.7 mo), 且差异有统计学意义($\chi^2 = 6.012, P = 0.049$)(图1); B、C两组差异无统计学($\chi^2 = 0.072, P = 0.789$)(图2)。A、B、C三组的中位生存时间分别为11.0 mo(95%CI: 9.2-12.7 mo)、13.1 mo(95%CI: 9.4-16.6)、14.5 mo(95%CI: 12.1-14.0 mo), 差异无显著统计学意义; 组间比较显示, A和C两组的差异显著($P = 0.034$); 而A、B组之间, B、C组之间差异无统计学意义。

2.3 生存率 A、B、C三组3 mo的生存率(表3)分别为93.3%、98.3%、96.7%, 总生存率为96.1%; 1年的生存率分别为35%、51.7%、51.7%, 总生存率为46.1%; 2年的生存率分别为3.3%、3.3%、5.0%, 总生存率为4.4%。三组的不同时间生存率差异无统计学意义。

2.4 不良反应 多数患者的不良反应大部分为轻度且出现在3个周期化疗后, 其中药物对血

■ 相关报道

有文献报道, 肿瘤组织中的胸腺嘧啶磷酸化酶的活性较其临近的正常组织高3-10倍, 这种靶向性的抗肿瘤作用极大减少了氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害。

■同行评价

奥沙利铂联合3种不同氟尿嘧啶制剂对进展期胃癌进行治疗,均有一定疗效,且不良反应可以耐受,其中替吉奥和卡培他滨效果较好,值得临床医师参考。

表 2 不同化疗方案组疗效比较 ($n = 60$)

分组	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
A组	2	21	10	27	38.3	55.0
B组	2	23	16	19	41.7	68.3
C组	3	24	13	20	45.0	66.7

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展; RR: 恢复率; DCR: 疾病控制率。A组: 患者给予奥沙利铂、氟尿嘧啶联合亚叶酸钙; B组: 患者给予奥沙利铂联合卡培他滨; C组: 患者给予奥沙利铂联合替吉奥。

液系统的影响主要表现为白细胞及血红蛋白降低: 白细胞降低A、B、C 3组发生率分别为88.3%、80%、80%; 血红蛋白降低发生率分别为91.7%、85%、85%; 而血小板降低发生率较低, 分别为65%、43.3%、56.7%; 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。胃肠道反应以恶心、呕吐常见, 其中恶心发生率分别为66.7%、51.7%、45%; 呕吐发生率分别为51.7%、53.3%、48.3%; 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。另外, 常见的末梢神经毒性及手足综合征, 3组发生率无显著统计学差异; C组口腔溃疡发病率明显高于A和B组。

3 讨论

胃癌主要是指原发于胃组织的恶性肿瘤, 其在全世界范围内是发病率最高的癌症之一, 是我国的第2大常见肿瘤, 每2-3 min就有1例中国人死于胃癌。据世界卫生组织癌控项目的统计数据, 全球每年死于癌症的患者高达700万例, 其中死于胃癌的患者占了70万例。疑似胃癌患者中的四分之三确诊时已为晚期, 已丧失最佳治疗时机, 同时针对早期胃癌患者术后2年内有一半以上会转移^[5], 且晚期胃癌的治疗效果欠佳, 预后非常差, 5年生存率不到10%^[6]。所以胃癌尤其是晚期胃癌的治疗很不理想, 但同时又有很多研究表明, 晚期胃癌是对化疗比较敏感, 因此我们思考可以通过规范化疗及探讨新型化疗方案缓解肿瘤进一步恶化及改善症状, 提高生存质量^[7]。奥沙利铂是第三代铂类药物, 癌细胞的作用位点和顺铂一致, 以DNA为作用靶点, 形成链内和链间交联, 从而抑制DNA的合成及复制。氟尿嘧啶是核糖核酸尿嘧啶的类似物, 作为抗代谢物在体内阻断脱氧核糖核苷酸转化为胸苷酸, 从而干扰DNA的合成^[8,9]。临床研究均证明奥沙利铂及氟尿嘧啶从不同的途径协同杀灭肿瘤细胞且药效互补。卡培他滨和S-1都属于5-FU的

表 3 不同时间生存率比较 $n(\%)$

治疗方案	3 mo生存率	1年生存率	2年生存率
FOLFOX4	56(93.3)	21(35.0)	2(3.3)
XELOX	59(98.3)	31(51.7)	2(3.3)
L-OHP+S-1	58(96.7)	31(51.7)	3(5.0)
合计	173(96.1)	83(46.1)	8(4.4)

前体药物^[10-12]。其中卡培他滨主要经过肝脏和肿瘤组织内的羧酸酯酶等酶类作用转变为5-FU。有文献报道, 肿瘤组织中的胸腺嘧啶磷酸化酶的活性较其临近的正常组织高3-10倍, 这种靶向性的抗肿瘤作用极大减少了氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害^[13-15]。另外替加氟、吉美嘧啶(gimeracil, CDHP)、奥替拉西(potassiumoxonate, OXO), 按1:0.4:1组成S-1, 其中CDHP能够有效抑制二氢嘧啶脱氢酶, 阻止5-FU的降解, 延长半衰期, 而OXO可以特异性抑制肠道黏膜细胞内的乳清酸核糖转移酶, 进而通过使5-FU磷酸化产物降低而减少胃肠道不良反应。

本研究中采用3种不同的氟尿嘧啶制剂联合奥沙利铂来治疗进展期胃癌: 其中含卡培他滨与S-1的两组治疗RR分别为41.7%、45%, 与5-FU组比较, 效果相当, 但有S-1与卡培他滨两组的DRC明显增高, 分别为66.7%、68.3%, 与5-FU组相比差异明显, 足以证明卡培他滨和S-1较5-FU制剂效果好且方便。另外TPP以卡培他滨和S-1组疗效较好, 比后面口服的氟尿嘧啶制剂效果好, 这个结果已经在以往的研究中得到证实。但3组的平均总生存时间(median overall survival, MOS)分别为11、13.1及14.5 mo, 统计结果无差异, 总生存比较也无明显差异, 进一步采用组间比较, 统计结果提示S-1组相对其他组而言存在一定的生存优势。然而因为本研究也存在一定的缺陷一样品量小, 那么在扩大样本量后是否还有明显的生存优势, 这有待进一步的研究证实。此外氟尿嘧啶类药物和L-OHP常见的不良反应有静脉炎、白细胞降低、血红蛋白降低、血小板降低、口腔黏膜炎、末梢神经毒性、手足综合征等。参与本研究的患者均行中心静脉置管后避免发生静脉炎; 3组通过比较, 结果提示: 骨髓造血系统反应、胃肠道反应、可逆性周围神经损害以及手足综合征发生率, 差异无统计学意义, 并且可以通过调整化疗剂量次数和针对症状的治疗后让患者达到缓解控制; 但S-1组口腔炎发生率较高, 通过给予黏膜保

护剂和康复新后, 口腔炎有所好转, 患者的相应症状同样可以得到缓解。

总之, 我们发现应用3种不同氟尿嘧啶制剂联合L-OHP对进展期胃癌进行治疗, 均有一定的效果。但卡培他滨和S-1组较5-FU疾病控制率高, 有更好的耐受性, 且给药也较方便, 适宜临床推广。

4 参考文献

- 钟锡明, 黄卫兵, 肖明. 紫杉醇联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效. 现代肿瘤医学 2008; 2: 246-248
- 李雅, 王晓梅, 韩士田. 5-氟尿嘧啶衍生物抗癌活性研究. 河北工程大学学报 2008; 25: 92-95
- 樊翠珍, 戴红, 黄冬方, 于丹, 葛洋, 周围围, 范姗姗, 严冬, 刘月明. 不同氟尿嘧啶制剂联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床观察. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 539-543
- 周际昌. 实用肿瘤内科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003
- 谭亚琴. 新药在进展期胃癌化疗应用现状及前景. 疾病监测与控制 2012; 6: 593-596, 592
- 温爱萍. 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙治疗晚期胃癌的疗效研究. 中国医药导报 2013; 10: 87-89
- Doerr ME, Jones JL. The roles of integrins and extracellular matrix proteins in the insulin-like growth factor I-stimulated chemotaxis of human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 2443-2447 [PMID: 8576205 DOI: 10.1074/jbc.271.5.2443]
- Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 584-590 [PMID: 18665164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604536]
- Chollet P, Schöffski P, Weigang-Köhler K, Schellens JH, Cure H, Pavlidis N, Grünwald V, De Boer R, Wanders J, Fumoleau P. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eur J Cancer* 2003; 39: 1264-1270 [PMID: 12763215 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00237-5]
- 樊翠珍, 初玉平, 戴红. 希罗达和替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床疗效观察. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 725-727
- 谭亚琴. 新药在进展期胃癌化疗应用现状及前景. 疾病监测与控制 2012; 6: 593-596, 592
- 邹孟军, 郁少波, 劳利迪. 奥沙利铂与卡培他滨联合化疗的毒副反应及护理. 现代实用医学 2010; 22: 944-945
- 孔曼, 裴文仲, 杨建东. 替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床疗效观察. 首都医科大学学报 2013; 34: 446-449
- 赵兴峰. 卡培他滨联合奥沙利铂新辅助化疗对进展期胃癌的疗效观察. 中国医药导刊 2013; (9): 1503-1504
- 刘林, 杨新辉, 王海江, 尹东, 王琦三, 雷程, 金博. 多西他赛联合奥沙利铂及替吉奥治疗进展期胃癌的疗效及对围手术期影响. 中国肿瘤临床 2013; 33: 788-791

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

