

不同化疗方案一线治疗老年晚期胃癌近期疗效分析

冯 丹 张颖一 傅 强 蔡 建 卫子然 清水汪 王雅杰

摘 要 **目的** 探讨 mFOLFOX、SOX、XELOX 3 种化疗方案一线治疗老年晚期胃癌的近期疗效及不良反应。**方法** 回顾分析了 62 例晚期老年胃癌病例,根据接受方案不同分为 3 组,比较各组之间的近期疗效与不良反应。**结果** mFOLFOX 组,SOX 组,XELOX 组近期有效率(RR)分别为:41.4%、46.7%、38.9%;疾病控制率(DCR)分别为:79.3%、80%、77.8%。各组之间疗效均无统计学差异。3 组不良反应主要为:胃肠道反应、血液学毒性、外周神经毒性、乏力虚弱、口腔黏膜炎。在口腔黏膜炎、乏力虚弱及手足综合征的发生率上具有统计学差异,其中口腔黏膜炎以 XELOX 组最高(44.4%)、乏力虚弱以 mFOLFOX 组最高(55.2%),手足综合征在 XELOX 组中发生率最高(38.9%)。**结论** mFOLFOX、SOX、XELOX 这 3 类以氟尿嘧啶及其衍生物和奥沙利铂的两药联合方案在晚期老年胃癌患者一线治疗中疗效确切且相当,不良反应可耐受。

关键词 晚期胃癌 化疗方案 老年患者

Clinical Analysis of Different Chemotherapy Regimens as First-line treatment for Advanced Gastric Cancer in Gerontal Patients Feng Dan, Zhang Yingyi, Fu Qiang, Cai Jian, Wei Ziran, Qing Shuiwang, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To analyze the clinical efficacy and the side effects of different regimens in gerontal patients of advanced gastric cancer. **Methods** 62 gerontal patients with advanced gastric cancer were treated by different chemotherapy regimens: mFOLFOX, SOX and XELOX. The efficacy and the adverse reaction of the three regimens were evaluated. **Results** In the regimen of mFOLFOX, SOX and XELOX, the response rate were 41.4%, 46.7%, 38.9% respectively; the disease control rate were 79.3%, 80%, 77.8% respectively. There were no differences in statistical significance among the three regimens in neither response rate nor disease control rate. The main adverse reactions included hematological toxicity, gastrointestinal reaction, peripheral neurotoxicity, hypodynamia, mucositis. There were higher incidence of mucositis and hand-foot syndrome in XELOX (44.4% and 38.9%, respectively), and hypodynamia in mFOLFOX (55.2%). **Conclusion** The regimens based on 5-Fu as well as its derivatives and oxaliplatin have definite therapeutic effect in gerontal patients of advanced gastric cancer with tolerated side effects.

Key words Advanced gastric cancer; Chemotherapy; Gerontal patients

胃癌是威胁我国人民健康的恶性肿瘤之一。我国每年新确诊患者达 30 多万,约占全球 1/3,其病死率也一直居高不下^[1]。化疗为主的综合治疗是晚期胃癌治疗的重要手段。大量循证医学证据显示:与最佳支持治疗相比,化疗可以提高 1 年生存率并改善生活质量^[2]。目前应用于临床的晚期胃癌一线化疗方案种类较多,由于老年胃癌患者多有化疗耐受性差、合并疾病多等特点,如何对这类患者合理实施既有效、耐受性又佳的化疗方案,仍是值得探索的问

题^[3]。本课题组回顾了接受不同一线化疗方案(mFOLFOX, SOX, XELOX)的 62 例老年晚期胃癌病例,对其近期疗效和不良反应进行分析。

资料与方法

1. 研究对象:研究病例收集自 2007 年 11 月~2009 年 11 月间笔者医院病房或门诊治疗的 62 例老年晚期胃癌患者。均经组织学或细胞学检查确诊,并有客观可测量肿瘤病灶。年龄 65~78 岁。男性 46 例,女性 16 例。低分化腺癌 16 例,中到高分化 30 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 5 例,未分化癌 4 例,分化程度不详 3 例(表 1)。随访至少 8 个月。ECOG 评分 ≤ 2 分,预计生存期 ≥ 3 个月,既往未接受过化疗。治疗前一周内检测血常规:中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 9g/dl$;肝功能:胆红素 < 1.5 倍上限,AST 及 ALT ≤ 2.5 倍正常值上限;肾功能:肌酐清除率 $\geq 60ml/min$ 。心电图基本正常。常规监测治疗前及治疗过程中 CEA、CA19-9 变化。所有病人均签署化疗知情同意书。

基金项目:上海市重点学科资助项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科(冯丹、张颖一、傅强、清水汪、王雅杰);200003 上海,第二军医大学附属长征医院普外科(卫子然);471031 洛阳,解放军第 150 医院普外科(蔡建)(注:冯丹、张颖一为共同第一作者)

通讯作者:王雅杰,电子信箱:yajiewa0459@163.com

表 1 观察病例临床基本特征 (n)

项目	mFOLFOX	SOX	XELOX	
病例数		29	15	18
年龄	平均年龄 (岁)	68.8	70.8	70.0
	范围 (岁)	65 ~ 76	66 ~ 78	65 ~ 75
ECOG 评分	0	6	2	3
	1	21	10	13
	2	2	3	2
性别	男性	20	12	14
	女性	9	3	4
病理分期	Ⅲb	6	2	3
	Ⅳ	23	13	15
病理类型	低分化腺癌	7	4	5
	中到高分化腺癌	15	8	7
	黏液腺癌	2	0	2
	印戒细胞癌	2	1	2
	未分化癌	2	1	1
	分化程度不详	1	1	1

2. 治疗方法:接受 mFOLFOX 方案治疗者 29 例,具体用法为:奥沙利铂 130mg/m²每周第一天静脉滴注 3h 以上;甲酞四氢叶酸 200mg/m²,每周第一天静脉滴注 2h,5-氟尿嘧啶 2400mg/m²,持续静脉滴注 46h。每 21 天为 1 个周期。接受 SOX 方案治疗者 15 例,具体为:奥沙利铂 130mg/m²每周第一天静脉滴注 3h 以上;替吉奥 80mg/(m²·d),分 2 次,连续口服 14 天,休息 7 天。每 21 天为 1 个周期。接受 XELOX 方案治疗者 18 例,具体为奥沙利铂 130mg/m²每周第一天静脉滴注 3h 以上;卡培他滨 2000mg/(m²·d),分 2 次,连续口

服 14 天,休息 7 天。每 21 天为 1 个周期。化疗同时常规给予止吐、抑酸保胃等对症支持治疗。治疗期间常规监测血常规、肝肾功能及心电图。根据毒性反应分级,进行对症处理,并按说明书进行剂量调整。每 2 周期进行疗效评价。评价为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD) 者继续治疗,并对 CR、PR 者 4 周后再次疗效确认。所有患者均接受至少 2 周期、最多 8 周期化疗,中位化疗周期数为 4。并进行跟踪随访。

3. 疗效及不良反应评价标准:根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 进行评价客观疗效^[4];CR:所有靶病灶完全消失;PR 靶病灶最长径总和至少减少了 30%;PD:靶病灶最长径总和至少增加了 20%,或出现新病灶;SD:病灶既未充分缩减以符合 PR 标准,也未出现足够增加以符合 PD 标准。并结合非靶病灶评定,得出总体评价结果。不良反应按 NCI“抗癌药物常见不良反应分级标准”进行评定。

4. 统计学分析:应用 SPSS 13.0 进行统计分析,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效:3 组化疗方案的近期有效率 (RR) 分别为 (表 2):mFOLFOX 方案 41.4%,SOX 方案 46.7%,XELOX 方案 38.9%,经统计学检验差异不显著 ($\chi^2 = 0.21, P > 0.05$)。疾病控制率 (DCR) 分别为 (表 2):mFOLFOX 方案 79.3%,SOX 方案 80%,XELOX 方案 77.8%,经统计学检验差异不显著 ($\chi^2 = 0.03, P > 0.05$)。

表 2 3 种化疗方案近期疗效比较

方案	n	CR	PR	SD	PD	RR (CR + PR)	DCR (CR + PR + SD)
mFOLFOX	29	0	12	11	6	41.4% (12/29)	79.3% (23/29)
SOX	15	1	6	5	3	46.7% (7/15)	80% (12/15)
XELOX	18	0	7	7	4	38.9% (7/18)	77.8% (14/18)

2. 不良反应:mFOLFOX 方案、SOX 方案、XELOX 方案不良反应总发生率分别如下 (表 3):恶心呕吐 82.8%、86.7%、94.4% ($\chi^2 = 1.35, P > 0.05$);白细胞减少:72.4%、66.7%、72.2% ($\chi^2 = 0.24, P > 0.05$);中性粒细胞减少:55.2%、53.3%、44.4% ($\chi^2 = 3.69, P > 0.05$);血小板减少:10.3%、26.7%、27.8% ($\chi^2 = 2.84, P > 0.05$);贫血:65.5%、60.0%、66.7% ($\chi^2 = 0.18, P > 0.05$);口腔黏膜炎:20.7%、20%、44.4% ($\chi^2 = 6.54, P < 0.05$);腹泻:34.5%、33.3%、38.9% ($\chi^2 = 0.13, P > 0.05$);外周神经病变:65.5%、60.0%、66.7% ($\chi^2 = 0.18, P > 0.05$);乏力虚弱:55.2%、53.3%、44.4% ($\chi^2 = 6.62, P < 0.05$);手足综合征:0%、6.7%、38.9% ($\chi^2 = 19.29, P < 0.05$);肝功

能异常:13.8%、6.7%、11.1% ($\chi^2 = 0.5, P > 0.05$)。接受 3 组方案患者均未出现Ⅳ度以上不良反应,各组之间Ⅲ度不良反应发生率统计学差异均不显著 ($P > 0.05$)。

讨 论

晚期胃癌患者自然生存一般为 3~4 个月,给予全身化疗可提高到 7.5~12 个月^[5]。姑息化疗是晚期胃癌治疗的重要手段。目前晚期胃癌化疗方案众多,但依然没有所谓的“金标准”化疗方案。氟脲嘧啶类和铂类药物是胃癌化疗的基本用药,在此基础上加入如紫杉类、蒽环类、伊立替康等药物组成 3 药联合化疗方案治疗晚期胃癌,疗效得到了一定的提高,但不良反应大^[6]。老年胃癌患者常同时伴有多种老

表 3 3 种方案常见毒性不良反应

不良反应	mFOLFOX 29		SOX 15		XELOX 18	
	总数	3 级以上	总数	3 级以上	总数	3 级以上
恶心呕吐	24	2	13	0	17	1
白细胞减少	21	3	10	1	13	1
中性粒细胞减少	16	3	8	1	8	2
血小板减少	3	0	4	0	5	0
贫血	19	2	9	1	12	1
口腔黏膜炎	6	0	3	0	8	1
腹泻	10	1	5	0	7	2
外周神经病变	19	1	9	0	12	0
乏力/虚弱	25	2	8	1	15	2
手-足综合征	0	0	1	0	7	1
肝功能异常	4	0	1	0	2	0

年疾病,对化疗的耐受性较差,如何优化此类患者的化疗方案是临床中值得关注的问题。

随着近年来新药的不断研发,为胃癌化疗方案的优化选择提供了更广阔的选择空间。第三代铂类药物奥沙利铂(OXA)在体内与DNA结合的速率较顺铂快10倍以上,结合牢固,有较强的细胞毒作用,与顺铂和卡铂相比抗瘤活性更强、抗癌谱更广,且与顺铂和卡铂相比无交叉耐药性,胃肠道反应及肾毒性更低。德国研究组Ⅲ期临床研究显示,对于65岁以上的老年患者,FLO方案较FLP方案显著改善了缓解率(41.3%:16.7%)、至治疗失败时间(5.4个月:2.3个月)、无进展生存期(6.0个月:3.1个月)以及总生存期(13.9个月:7.2个月)。提示了奥沙利铂相对于顺铂在晚期胃癌治疗中的优势^[7]。我国报告AGC联合化疗的含铂类方案中,奥沙利铂占到68%,呈现超过DDP(32%)的趋势^[8]。卡培他滨是一种口服肿瘤内激活氟尿嘧啶类抗肿瘤药,具有独特的肿瘤内选择性激活途径,其抗癌活性与肿瘤组织中TP酶的活性高度相关。两项Ⅲ期试验(REAL-2和ML17032)均证实了卡培他滨治疗胃癌的疗效和安全性^[9]。替吉奥胶囊(S-1)以替加氟为主体,加入吉美嘧啶以阻止氟尿嘧啶活化物降解,增强抗肿瘤作用;加入奥替拉西钾保护胃肠黏膜,减少消化道反应。自1999年在日本被批准用于治疗晚期胃癌后,多项研究都肯定了其疗效。有研究表明是S-1和OXA的联合治疗方案,可获得60%以上的客观有效率,且有较低的不良反发生率。

兼顾疗效和不良反应,本研究入组病例均采用氟尿嘧啶及其衍生物联合草酸铂的两药方案。各组客观有效率(RR)与疾病控制率(DCR)均与已有临床试验报道相似,提示老年胃癌患者两药联合的治疗反

应性与普通胃癌患者相当,疗效肯定,可以作为此类患者的一线用药。各方案之间疗效无明显差别,RR与DCR均无统计学差异。不良反应方面,血液学毒性、恶心呕吐、乏力虚弱及外周神经感觉异常的发生率稍高,可能与老年患者KPS评分普遍偏低;骨髓储备功能差;合并高血压、糖尿病等基础疾病较多有关。但在本研究中Ⅲ度毒性不良反应发生率较低,无Ⅳ度毒性不良反应。因此在对老年患者化疗过程中积极处理毒性不良反应、细化方案剂量调整,可以有效减少重度不良反应的发生。在各组之间,口腔黏膜炎、乏力虚弱、手足综合征的发生率差异具有统计学意义。其中,口腔黏膜炎以XELOX组最高(44.4%)、乏力虚弱以mFOLFOX组最高(55.2%),手足综合征在XELOX组中发生率最高(38.9%)。在疗效相当的前题下,不同的不良反应谱可以作为方案选择的依据之一。在实施不同化疗方案时,对毒性不良反应的关注点也更需有所侧重。

老年晚期胃癌患者是相对特殊的一类胃癌群体,优化此类患者的治疗方案是临床实践中所面临的问题。本研究对其一线化疗方案的近期有效率及毒性不良反应进行了初步的观察研究。结果提示,mFOLFOX、SOX、XELOX这3类以氟尿嘧啶及其衍生物和奥沙利铂的两药联合方案在晚期老年胃癌患者一线治疗中疗效确切且相当;不良反应可观察及控制。疾病进展时间及总生存的随访工作仍在进行中。期待更多的随机对照研究,为老年晚期胃癌患者一线化疗方案的选择提供循证医学依据。

参考文献

- 周际昌.实用肿瘤内科学.北京:人民卫生出版社,2003:340-342
- Lin WL, Iji DG, Chen Q, *et al.* Clinical and experimental study of oxaliplatin in treating human gastric carcinoma. World J Gastroenterol,

- 2004,10(19):2911-2915
- 3 Park YH, Kim BS, Ryoo BY, *et al.* 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(7):959-963
- 4 Okines A, Chau I, Cunningham D. Capecitabine in advanced gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(16):2851-2861
- 5 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, *et al.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9):1435-1442
- 6 Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs*, 2000, 18(4):343-354
- 7 Terashima M, Fujiwara H, Takagane A, *et al.* Role of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour progression and sensitivity to doxifluridine in gastric cancer patients. *Eur J Cancer*, 2002, 38(18):2375-2381
- 8 Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer*. 2006, 107(2):221-231
- 9 Ajani JA. Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4):663-667

(收稿:2010-11-25)

频发性室性期前收缩对扩张型心肌病患者炎症状态和心功能的影响

石少波 杨波 梁锦军 李鹏飞 刘凯 王欣欣

摘要 **目的** 探讨频发性室性期前收缩(PVCs)对扩张型心肌病(DCM)患者炎症状态和心功能的影响。**方法** 将188例DCM患者分为DCM+PVCs组(128例)以及DCM组(60例),比较两组患者的hs-CRP水平,NYHA心功能分级,N端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,左心室舒张末内径(LVEDD),左心室射血分数(LVEF)的差异。**结果** DCM+PVCs组hs-CRP水平($4.21 \pm 2.39\text{mg/L}$),DCM组($3.75 \pm 2.25\text{mg/L}$),两组hs-CRP水平比较无统计学差异($P > 0.05$);DCM+PVCs组与DCM组相比,NYHA分级更高(3.02 ± 0.62 级 vs 2.68 ± 0.66 级, $P < 0.05$),NT-proBNP浓度 $\geq 1800\text{pg/ml}$ 者更多($105/128$ vs $37/60$, $P < 0.01$),LVEDD更大($65.65 \pm 7.82\text{mm}$ vs $59.63 \pm 11.34\text{mm}$, $P < 0.01$),LVEF更低($34.32\% \pm 6.79\%$ vs $38.02\% \pm 7.55\%$, $P < 0.05$)。**结论** DCM伴发PVCs患者比无PVCs患者心功能分级更高,左心室功能更差,提示临床应足够重视PVCs的诊断和治疗,可改善患者心功能水平以及预后。

关键词 频发性室性期前收缩 扩张型心肌病 超敏C反应蛋白 心功能

The Influence of Frequent Ventricular Premature Contractions on the Inflammatory Status and Cardiac Function in Patients with Dilated Cardiomyopathy. Shi Shaobo, Yang Bo, Liang Jinjun, Li Pengfei, Liu Kai, Wang Xinxin. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research institute of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the influence of frequent ventricular premature contractions on the inflammatory status and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** We compared the differences of hs-CRP level, NYHA classes, NT-proBNP level, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) between DCM accompanied with PVCs group and non-accompanied with PVCs group. **Results** There was no significant difference in hs-CRP level between DCM accompanied with PVCs group and non-accompanied with PVCs group ($4.21 \pm 2.39\text{mg/L}$ vs $3.75 \pm 2.25\text{mg/L}$, $P > 0.05$). NYHA classes were higher (3.02 ± 0.62 class vs 2.68 ± 0.66 class, $P < 0.05$). The number of patients whose NT-proBNP concentration $\geq 1800\text{pg/ml}$ were more ($105/128$ vs $37/60$, $P < 0.01$). LVEDD was strikingly greater ($65.65 \pm 7.82\text{mm}$ vs $59.63 \pm 11.34\text{mm}$, $P < 0.01$). LVEF was lower ($34.32\% \pm 6.79\%$ vs $38.02\% \pm 7.55\%$, $P < 0.05$). **Conclusion** Heart failure is more serious and left ventricular function is worse in patients of dilated cardiomyopathy with PVCs than those without PVCs, which suggests that adequate attention should be given to PVCs clinical diagnosis and treatment.

基金项目:湖北省“十一五”重大科技攻关项目(2006A301A04);湖北省自然科学基金优秀群体项目(2007ABC011);武汉大学“中央高校基本科研业务费专项资金”资助项目(4104006)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、湖北省心血管病临床研究中心、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:杨波,教授,电子邮箱:yybb112@yahoo.com.cn