

- um phosphate ceramic blocks [J]. Biomaterials, 1991, 12(2):253–258
- 7 Yang Z, Yuan H, Zou P, et al. Osteogenic response to extraskelletally implanted synthetic porous calcium phosphate ceramics: An early stage histomorphological study in dogs [J]. Mater Sci; Mater Med, 1997, 8 (11): 697
- 8 王芳. PRF 与纳米羟基磷灰石植入对兔拔牙创牙槽嵴保存影响的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013
- 9 Myron N, Marc L, Nevins PS, et al. A prospective, randomized controlled preclinical trial to evaluate different formulations of biphasic calcium phosphate in combination with a hydroxyapatite collagen membrane to reconstruct deficient alveolar ridges. [J]. Journal of Oral Implantology, 2013, 39(2):133–139
- 10 Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, et al. Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics [J]. Bone Joint Surg Br, 1992, 74(4):600–604
- 11 尚新华. 明胶—羟基磷灰石—米诺环素纳米复合物与富血小板血浆复合修复拔牙窝及种植体周围骨缺损 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011
- 12 崔永顺. 羟基磷灰石晶须材料人工骨支架的制备与性能研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2010
- 13 Tingting Yan, Xiaopei W, Yongshun C, et al. Porous calcium sulfate/hydroxyapatite whiskers scaffold for bone tissue engineering [J]. Advanced Materials Research, 2013;738 (38): 38–41
- 14 Wang ZJ, Zhang HM, Wang ZJ, et al. Structure and strong ultraviolet emission characteristics of amorphous ZnO films grown by electrophoretic deposition [J]. J Mater Res, 2003, 18(1):151–157
- 15 Ming F, Feng C, J IHC, et al. Antibacterial functionalization of an experimental self-etching primer by inorganic agents: microbiological and biocompatibility evaluations [J]. Biomol Eng, 2007, 24(5): 483–488

(收稿日期: 2014-03-17)

(修回日期: 2014-04-16)

DOF 方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察

熊安稳 王建松 应明真 王雅杰

摘要 目的 评价 DOF 方案一线治疗晚期胃癌患者的有效性与安全性。**方法** 收集笔者所在科室 2010 年 1 月 ~ 2012 年 12 月收治的 51 例初治晚期胃癌患者, 在一线治疗中选用 DOF 方案化疗。多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1 天, 奥沙利铂 $135\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1 天, 氟尿嘧啶 $2400\text{mg}/\text{m}^2$, 用化疗泵持续点滴 46h, 亚叶酸钙 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1 ~ 3 天, 每 21 天重复。化疗 2 ~ 3 个周期后影像学检查评价疗效, 每周期评价不良反应。**结果** 化疗总有效率为 41.2%, 其中完全缓解组 0 例, 部分缓解组 21 例 (41.2%), 病情稳定组 19 例 (37.2%), 疾病进展组 11 例 (21.6%)。中位无进展生存期为 5.2 个月, 主要不良反应为胃肠道反应及骨髓抑制。**结论** DOF 方案用于治疗晚期初治胃癌疗效确切, 耐受性好。

关键词 晚期胃癌 一线治疗 奥沙利铂

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A

Clinical Observation of DOF Regimen in Treatment of Advanced Gastric Cancer as First Line Chemotherapy. Xiong Anwen, Wang Jian-song, Ying Mingzhen, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To investigate the efficacy and safety of docetaxel and oxaliplatin plus fluorouracil (DOF) against advanced gastric cancer patients. **Methods** Fifty – one advanced or metastatic gastric cancer patients were treated by docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1) and oxaliplatin $135\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1) plus fluorouracil $2400\text{mg}/\text{m}^2$ (IV over 46h), Leucovorin $200\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1 to 3) every 2 – 3 weeks from January 2010 to December 2012. Response evaluation was performed every three cycles and toxicity was observed every cycle. **Results** The response rate was 41.2%. No complete response (CR) was seen, and partial response (PR) was seen in 21 patients (41.2%). Stable disease (SD) was seen in 19 patients (37.2%). Progressive disease (PD) was seen in 11 patients (21.6%). The median progressive free survival was 5.2 months. The most frequent adverse reaction were bone marrow depression and gastrointestinal tract reaction. **Conclusion**

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81372854; 81102010); 上海市科委基础研究重点项目 (13NM1401504); 上海市重点学科建设项目 (B905); 第二军医大学附属长海医院 1255 学科建设特色培育项目

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者: 王雅杰, 教授, 博士生导师, 电子信箱: yajiewa0459@163.com

The DOF regimen is an effective, safe and well-tolerated regimen for patients with advanced gastric cancer who have not previously received chemotherapy.

Key words Advanced gastric cancer; First line chemotherapy; Oxaliplatin

在全世界范围内,胃癌发生率位居所有恶性肿瘤的第4位,病死率居第2位。2008年,全世界约有99万新发胃癌病例,有73.8万人死于胃癌^[1]。尽管近年来胃癌的诊断技术发展迅速,但大部分胃癌患者初次诊断时已经丧失了手术机会。对于这部分晚期胃癌患者,目前的治疗仍然以姑息化疗为主^[2]。V325研究表明DCF方案在治疗晚期胃癌时具有良好的有效性,同时也暴露出该方案的严重不良反应,粒缺性发热的发生率高达29%。据此,一部分专家建议用奥沙利铂代替顺铂以减轻患者的不良反应。本研究收集2010年1月~2012年12月期间在笔者所在科室收治的初治晚期胃癌患者,对其临床相关因素进行分析,并观察DOF方案的近期疗效及不良反应,现将相关研究结果报告如下。

资料与方法

1.一般资料:2010年1月~2012年12月笔者所在科室收治的51例初治晚期胃癌患者,其中高分化腺癌0例,中分化腺癌10例,低分化腺癌28例,未评估病理类型13例。男性34例,女性17例,发病年龄21~75岁,中位年龄54.5岁。所有患者均为晚期转移性胃癌,转移部位中,肝脏转移22例,淋巴结转移14例,腹膜转移8例,肺转移6例,卵巢转移6例,骨转移4例,其他部位转移13例。ECOG评分均为0~1分,预计可生存3个月以上。所有患者中有血红蛋白低于12g/dl的有32位,癌胚抗原高于5ng/ml的有29例。所有患者均为胃镜取活检确诊,既往未行手术、化疗、放疗等相关治疗,所有患者均随访至疾病进展为止(表1)。

2.治疗方法:DOF方案[Docetaxel(多西他赛)75mg/m²,第1天;Oxaliplatin(奥沙利铂)135mg/m²,第1天;Fluorouracil(氟尿嘧啶)2400mg/m²,用化疗泵持续滴注46h;每21天重复]。治疗持续至病情进展或出现不可耐受的不良反应。所有患者化疗2~8个周期不等。化疗前1天起常规予以地塞米松预处理3天以预防多西他赛引起的过敏反应及体液潴留(每晚口服地塞米松片16mg,从化疗前一天开始计3天),化疗同时予以昂丹司琼联合氟美松止吐,每周期复查血常规、肝肾功能以评价不良反应,化疗2~3个周期后影像学检查评价疗效。

3.疗效判定及不良反应评价标准:参照疗效评价按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评定,分为完全缓解(complete remission, CR):目标病灶全部消失,且无新病灶出现,并维持4周;部分缓解(partial remission, PR):所有目标病灶最长径总和减少>30%并维持4周;疾病进展(progressive disease, PD):目标病灶最长径总和增大>20%或出现新病灶。病情稳定(stable disease, SD):介

表1 肿瘤患者临床资料

项目	n(%)
患者总数	51
平均年龄(跨度)(岁)	54.5(21~75)
男性/女性	34/17
汉族	51(100.00)
ECOG评分	
0	28(54.9)
1	23(45.1)
血红蛋白(g/dl)	
≥12	19(37.3)
<12	32(62.7)
癌胚抗原(ng/ml)	
<5	22(43.1)
≥5	29(56.9)
肿瘤病理分析	
高分化	0(0.0)
中分化	10(19.6)
低分化	28(54.9)
未提及	13(25.5)
转移部位 ^a	
肝脏	22(43.1)
淋巴结	14(27.5)
腹膜	8(15.7)
肺	6(11.7)
卵巢	6(11.7)
骨	4(0.1)
其他	13(25.5)

^a 部分患者同时含有多部位转移

于部分缓解(PR)和疾病进展(PD)之间。总有效率(response rate, RR)=(完全缓解+部分缓解)×100%,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(完全缓解+部分缓解+病情稳定)×100%。患者无进展生存期(progression free survival, PFS)为入组化疗开始到第一次发生疾病进展的时间。不良反应参照抗癌药物急性与亚急性不良反应的表现及分度标准(WHO)分成0、I、II、III、IV级。

4.统计学方法:应用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析,计数资料采用t检验,计量数据采用χ²检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1.临床特征:所有患者确诊时均为晚期胃癌患者,既往未行手术、化疗、放疗等相关治疗。51例患者均接受化疗共233个周期,所有患者均有可评价病灶。

2.临床疗效:全组51例患者均可评价疗效,其中

完全缓解(CR)0例、部分缓解(PR)21例、病情稳定(SD)19例、疾病进展(PD)11例。所有患者平均无

进展生存期(PFS)为5.2个月,总有效率(RR)为41.2%,总疾病控制率(DCR)78.4%(表2)。

表2 不同亚组患者的RR、DCR及PFS

项目	n	FPS(月)	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
总数	51	5.2	0	21	19	11	41.2	78.4
ECOG评分								
0	28	5.2	0	11	12	5	39.3	82.1
1	23	5.3	0	10	7	6	43.5	73.9
血红蛋白(g/dl)								
≥12	19	6.5	0	10	8	1	52.6	94.7
<12	32	4.4	0	11	11	10	34.4	68.8
血小板(L)								
<300×10 ⁹	41	55.3	0	16	16	9	39.0	78.0
≥300×10 ⁹	10	4.7	0	5	3	2	50.0	80.0
癌胚抗原(ng/ml)								
<5	22	5.1	0	7	8	7	31.8	68.2
≥5	29	5.3	0	14	11	4	48.3	86.2

3. 不同亚组间的疗效差别:血红蛋白≥12g/dl的患者组,无进展生存期(PFS)、总有效率(RR)及总疾病控制率(DCR)均高于<12g/dl患者组,无进展生存期(PFS)差异有统计学意义($P < 0.005$)。治疗前患者ECOG评分为0分与1分者疗效相似。治疗前患者的血小板计数及CEA水平与患者的近期疗效无相关性(表2)。

4. 不良反应:化疗不良反应为骨髓抑制、外周神经毒性、胃肠道反应以及口腔溃疡等。最常见的不良反应是骨髓抑制,主要为I~II级反应,III~IV级白细胞减少占9.8%(5/51),未出现低白性发热及化疗继发性感染。血小板减少的患者占13.7%(7/51),其中III~IV级血小板减少占2.0%(1/51)。出现骨髓抑制则给予粒细胞集落刺激因子、促血小板生成素及白细胞介素-11皮下注射对症支持治疗,出现IV级骨髓抑制时患者的化疗药物减量25.0%。胃肠道反应中,I~II级恶心、呕吐35.3%(18/51),III级恶心、呕吐2.0%(1/51),出现严重呕吐患者予以甲氧氯普胺肌内注射对症处理。外周神经毒性中,I~II级肢体末端感觉异常23.5%(12/51),无III~IV级肢体末端感觉异常患者。全组未出现治疗相关死亡病例(表3)。

表3 患者不良反应发生情况[n(%)]

不良反应	0级	I级	II级	III级	IV级
白细胞计数下降	4(8)	29(57)	13(25)	4(8)	1(2)
血小板计数下降	44(86)	5(10)	1(2)	1(2)	0(0)
恶心、呕吐	31(61)	15(29)	4(8)	1(2)	0(0)
腹泻	39(76)	8(16)	4(8)	0(0)	0(0)
口腔溃疡	45(88)	5(10)	1(2)	0(0)	0(0)
外周神经毒性	39(76)	9(18)	3(6)	0(0)	0(0)

讨 论

对于手术不可切除的晚期胃癌患者,全身化疗依旧是缓解患者症状的主要治疗手段^[3]。目前用于胃癌的化疗药物主要有顺铂、多西他赛、奥沙利铂、阿霉素、伊立替康以及氟尿嘧啶类,可以组合的化疗方案繁多,但是目前依旧没有一个“金标准”方案^[4]。探讨各个方案间的疗效以及不良反应差异成为了亟待解决的科学问题。

对于晚期胃癌患者的治疗方案探讨既往有多项大型临床试验,目前疗效最佳的是V325研究中提及的DCF方案,在V325研究中455例晚期胃癌患者随机分成两组,一组行DCF方案(多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶)化疗,另一组行CF方案化疗(顺铂、氟尿嘧啶),结果表明DCF方案的患者肿瘤进展时间较CF组明显延长(5.6个月 vs 3.7个月, $P < 0.001$)。同时也暴露出该方案的严重不良反应,DCF方案患者的粒缺性发热的发生率高达29%,III~IV级的恶心、呕吐占到患者总数的14%^[5]。针对DCF的各种改良方案,在进展期胃癌的临床实验得到验证,具有更好的耐受性^[6, 7]。

同样笔者在临床工作中,也发现大部分一般患者均无法耐受DCF方案化疗。一项随机多中心Ⅲ期临床试验(REAL-2)表明对于初治的胃癌患者,奥沙利铂与顺铂比均有相似的疗效,而其重度骨髓抑制、呕吐、肾毒性、脱发均较顺铂明显减低,其突出的不良反应式多次使用后产生的外周神经性病变^[8, 9]。

据此,笔者回顾性分析2010~2012年笔者所在科室收治的51例使用DOF方案化疗的晚期胃癌患

者,结果提示51例患者平均的PFS时间与V325研究中的DCF方案患者类似(5.2个月vs5.7个月),而骨髓抑制、胃肠道反应较DCF方案患者明显减少,这可能主要与对患者进行相对应症处理有一定关系。51例患者有12例患者(24%)出现了不同程度的外周神经毒性,笔者认为主要与使用奥沙利铂有关。奥沙利铂作为第3代铂类化疗药,具有较强的抗肿瘤活性,通过产生烷化结合物作用于DNA,抑制DNA的合成与复制从而发挥其抗肿瘤作用。研究表明奥沙利铂与顺铂相比,其和DNA结合速度快10余倍,且结合牢固^[10]。奥沙利铂主要不良反应是产生感觉神经末梢改变,主要表现为感觉迟钝,严重者会有运动神经异常,而肾毒性、消化道反应较小^[11, 12]。通过减慢奥沙利铂的滴注时间可以部分降低其神经毒性。

对本研究中收集的患者分组分析发现,血红蛋白低组患者的无进展生存期明显较血红蛋白正常组患者短,表明贫血是影响患者化疗敏感度的重要因素。患者的血红蛋白降低会导致肿瘤组织的缺氧,而缺氧状态与肿瘤化疗敏感度密切相关^[13]。这也提示在临幊上纠正肿瘤患者贫血的必要性。综上所述,对于晚期初治疗胃癌患者,DOF方案具有确切的近期疗效,且不良反应小,患者耐受性高,值得临幊进一步推广使用。

参考文献

- 1 Han X, Li H, Su L, et al. Effect of celecoxib plus standard chemotherapy on serum levels of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase - 2 in patients with gastric cancer [J]. Biomedical Reports, 2014, 2 (2) : 183 - 187
- 2 Sugimoto N, Fujitani K, Imamura H, et al. Randomized phase II trial of S - 1 plus irinotecan versus S - 1 plus paclitaxel as first - line treatment for advancedgastric cancer (OGSG0402) [J]. Anticancer Res, 2014, 34 (2) : 851 - 857
- 3 Kanazawa Y, Kato S, Fujita I, et al. Adjuvant chemotherapy with S - 1 followed by docetaxel for gastric cancer and CY1P0 peritoneal metastasis after relatively curative surgery [J]. J Nippon Med Sch, 2013, 80 (5) : 378 - 383
- 4 Oh SY, Kwon HC, Jeong SH, et al. A phase II study of S - 1 and oxaliplatin (SOx) combination chemotherapy as a first - line therapy for patients with advanced gastric cancer [J]. Invest New Drugs, 2012, 30 (1) : 350 - 356
- 5 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
- 6 Al - Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. Ann Oncol, 2008, 19 (11) : 1882 - 1887
- 7 Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, et al. Docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with modified docetaxel, cisplatin, and 5 - fluorouracil as first - line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution [J]. Neoplasma, 2012, 59 (2) : 233 - 236
- 8 Lee KW, Park SR, Oh DY, et al. Phase I study of sunitinib plus capecitabine/cisplatin or capecitabine/oxaliplatin in advanced gastric cancer [J]. Invest New Drugs, 2013, 31 (6) : 1547 - 1558
- 9 Kim HJ, Eun JY, Jeon YW, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin, 5 - fluorouracil, and folinic acid combination chemotherapy as first - line treatment in metastatic or recurrent gastric cancer [J]. Cancer Res Treat, 2011, 43 (3) : 154 - 159
- 10 Lee DJ, Sohn TS, Lim do H, et al. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S - 1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69 (5) : 1333 - 1338
- 11 Liu B, Ying J, Luo C, et al. S - 1 combined with oxaliplatin as first line chemotherapy for chinese advanced gastric cancer patients [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59 (114) : 649 - 653
- 12 Catalano V, Bisogni R, Graziano F, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first - line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases [J]. Gastric Cancer, 2013, 16 (3) : 411 - 419
- 13 Wen YA, Stevens PD, Gasser ML, et al. Downregulation of PHLPP expression contributes to hypoxia - induced resistance to chemotherapy in colon cancer cells [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33 (22) : 4594 - 4605

(收稿日期:2014-03-31)

(修回日期:2014-04-30)

欢迎订阅

欢迎赐稿