

# 紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶 治疗晚期上消化道癌 43例临床分析

潘明, 郑中显, 徐金发, 刘飞, 宋文灿

[摘要]目的: 观察紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶(TDF方案)治疗晚期上消化道癌的疗效及其不良反应。方法: 对食管癌 24例, 胃癌 19例, 应用 TDF方案化疗, 即紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 d<sub>1</sub>; 顺铂 20 mg 静脉滴注, d<sub>1</sub> ~ d<sub>5</sub>; 氟尿嘧啶 500 mg 静脉滴注, d<sub>1</sub> ~ d<sub>5</sub> 28天为一个周期。2周期后按 WHO标准进行评价。结果: 43例可评价疗效, 其中完全缓解 4例, 部分缓解 11例, 无变化 11例, 进展 17例, 客观有效率为 35%。中位生存期 6.5个月。主要不良反应为骨髓抑制。结论: TDF方案治疗晚期上消化道癌的近期疗效肯定, 不良反应轻微, 患者耐受性较好。

[关键词] 食管肿瘤; 胃肿瘤; 紫杉醇; 顺铂; 氟尿嘧啶

[中国图书资料分类法分类号] R 735.1 [文献标识码] A

晚期上消化道癌, 化疗是主要的治疗手段之一, 既往的化疗方案多以氟尿嘧啶、顺铂或羟基喜树碱为基础组成, 疗效有限。紫杉醇(Paclitaxel)属于广谱抗肿瘤药物, 对于多种肿瘤有效, 其剂量限制性毒性是骨髓抑制<sup>[1]</sup>。近几年国内外学者应用紫杉醇治疗晚期上消化道癌疗效尚可, 2003年 1月~2006年 7月, 我科应用紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶(TDF方案)治疗晚期上消化道癌 43例, 获得满意疗效, 现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 43例中, 男 29例, 女 14例; 年龄 28~70岁。均为我院无手术指征或手术后复发转移的晚期上消化道癌, 均有病理组织学诊断依据, 其中食管鳞癌 24例, 胃腺癌 19例(其中贲门癌 7例)。具有可评价的客观观察指标。身体状况 Kamofsky评分 ≥ 60分, 无化疗禁忌证。

1.2 治疗方法 应用 TDF方案化疗, 即紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 d<sub>1</sub>; 顺铂 20 mg 静脉滴注, d<sub>1</sub> ~ d<sub>5</sub>; 氟尿嘧啶 500 mg 静脉滴注, d<sub>1</sub> ~ d<sub>5</sub>; 28天为一个周期。2周期后按 WHO标准进行疗效评价。应用紫杉醇之前严格按照药物说明书的要求使用地塞米松、苯海拉明及西米替丁预处理。化疗前 30 min 常规给予格拉司琼或昂丹司琼防止呕吐。化疗后即予以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)预防产生严重的骨髓抑制, 若仍然出现 III~IV度的骨髓抑制, 要考虑将下一周期的紫杉醇用量减少 15%左右或酌情延长化疗间隔时间。

1.3 评价标准 客观疗效按照 WHO实体瘤近期客观疗效评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD); 不良反应按照 WHO抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分级标准进行评价。

## 2 结果

2.1 疗效 全组 43例均完成 2~6个周期的化疗, 均可评价客观疗效。CR 4例(其中胃癌 3例, 食管癌 1例), PR 11例(食管癌 2例, 胃腺癌 9例), NC 11例(食管癌 3例, 胃腺癌 8例), PD 17例(食管癌 2例, 胃腺癌 15例), 有效率(CR+PR)为 34.88%。

2.2 不良反应 骨髓抑制是其剂量限制性毒性, 白细胞减少发生率为 90.6%(39/45), 其中 III~IV度减少发生率为 30.3%(13/43); 血小板减少发生率为 55.8%(24/43), 主要为 I~II度下降, III度下降 7例(13.9%)。经使用 GM-CSF均能恢复正常。化疗前常规应用 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂格拉司琼或昂丹司琼后恶心、呕吐等消化道反应发生率为 44.2%, 主要为 I~II度反应, 考虑主要为顺铂的不良反应; 但是便秘发生率较高, 为 53.5%, 主要为 I~II度反应, 对症处理能缓解; 脱发的发生率为 74.4%, 口腔炎、腹泻等不良反应发生率低, 此外有 16例化疗期间出现关节酸痛、乏力症状, 所有患者均不影响后续治疗, 各组未出现化疗相关性死亡(见表 1)。

## 3 讨论

食管癌、胃癌是常见的上消化道恶性肿瘤, 是我国的十大恶性肿瘤之一, 大多数患者就诊时已达中晚期, 化疗具有重要的地位<sup>[2]</sup>。食管癌常用化疗方案顺铂加氟尿嘧啶, 其一线治疗有效率为 37%~61%, 贲门癌化疗也是以顺铂、氟尿嘧啶等药为基础

[收稿日期] 2006-08-04

[作者单位] 安徽省池州市人民医院 肿瘤科, 247000

[作者简介] 潘明(1962-), 男, 副主任医师。

组成,一线治疗有效率与食管癌相似<sup>[3]</sup>。但对其一线治疗失败的复治病例,补救方案不多,且有效率较低,近十年来,新型氟尿嘧啶和铂类衍生物、喜树碱类药物相继问世,并用于上消化道恶性肿瘤,近期疗效有所提高。紫杉醇是20世纪90年代发明的抗癌新药之一,美国FDA批准的适应证主要为卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌,近年来国外学者将其用于上消化道恶性肿瘤的治疗疗效也较为明显<sup>[4]</sup>。

表1 TDF方案治疗晚期上消化道癌患者的不良反应[发生率(%)]

不良反应	0度	I度	II度	III度	IV度	总发生率(%)
血红蛋白减少	22(51.1)	17(39.5)	4(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	48.8
白细胞减少	4(9.4)	11(25.6)	15(34.8)	6(13.9)	7(16.64)	90.7
血小板减少	19(44.1)	11(25.6)	7(16.2)	6(13.9)	0(0.0)	55.5
口腔炎	22(51.1)	9(20.9)	9(20.9)	3(13.9)	0(0.0)	48.8
肝功能损害	32(74.4)	6(13.9)	5(11.7)	0(0.0)	0(0.0)	25.6
恶心、呕吐	24(55.8)	15(34.8)	4(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	44.2
腹泻	32(74.4)	11(25.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	25.6
肾功能损害	39(90.6)	4(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9.3
周围神经反应	32(74.4)	11(25.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	25.6
便秘	21(48.8)	21(48.8)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	51.2
脱发	11(25.6)	22(51.1)	7(16.2)	3(7.1)	0(0.0)	74.4

紫杉醇是最早问世的紫杉类药物,其抗癌作用机制主要是通过促进微管蛋白装配成微管及阻止其解聚,从而使细胞的微管失去正常的功能,导致癌细胞死亡<sup>[1]</sup>。近年来的基础研究还发现该药具有抗肿瘤血管形成和诱导凋亡的作用。20世纪90年代,美国MD Anderson癌症中心的Ajan率先将其用于治疗消化道恶性肿瘤,取得了较好的疗效,后续的研究已经重复出Ajan的结果<sup>[5]</sup>。目前认为紫杉类药物对上消化道恶性肿瘤疗效确切,单药有效率17%~31%,与DDP或氟尿嘧啶无交叉耐药性,而联合应用可提高疗效,对下消化道癌疗效不确切,有学者报道认为疗效很差或基本无效<sup>[6]</sup>。

对于紫杉类药物治疗晚期上消化道癌的最佳治疗方法,值得进一步研究和探讨。氟尿嘧啶治疗上消化道癌单药有效率达21%~23%,作为细胞周期特异性药物,其疗效与药维持时间成正相关,故静脉滴注可延长对胸腺苷酸合成酶抑制的时间,增加氟尿嘧啶的活性。维持氟尿嘧啶一定有效的血药浓度,可以使全身毒性减少,剂量强度增加,肿瘤组织受更大杀伤<sup>[7]</sup>。顺铂是细胞周期非特异性药物,抗癌谱广,治疗胃癌单药有效率达19%~22%,被常用于治疗胃癌的联合化疗方案中<sup>[8]</sup>。紫杉醇、顺

铂、氟尿嘧啶3种药抗癌机制不同,主要毒副反应不叠加,配伍应是可行的<sup>[9~12]</sup>。本研究结果中CR 1例系食管鳞癌术后右锁骨上淋巴结及腹腔淋巴结转移,应用本方案化疗4周期后肿大淋巴结完全消退;3例胃癌腹膜后淋巴结转移化疗3周期后CT复查肿大淋巴结完全消退。而PR病例中,2例为中分化食管鳞癌,2例贲门腺癌术后复发,低分化胃癌3例,伴肺转移者4例。NC中3例系食管鳞癌,3例贲门腺癌,低分化胃癌5例,其中伴肺转移2例,肝脏转移3例。PD中2例贲门腺癌系术后伴多发转移,4例贲门腺癌伴腹腔淋巴结转移,8例贲门腺癌部分印戒细胞癌伴肝、肺等两个以上脏器转移,1例胃癌盆腔种植转移,1例胃癌伴有肠梗阻。我们采用TDF方案疗效肯定,毒副反应轻,患者耐受性好,可以广泛使用,对初诊时应用还是在复发或转移后才补救应用,值得更深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 赵伟庆,季枚,吴群.国产紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌40例临床观察[J].蚌埠医学院学报,2005,31(2):146-147.
- [2] 常红霞,申仰之,王爱红.紫杉醇联合治疗中晚期上消化道癌的临床研究[J].中国药物与临床,2005,5(2):144-146.
- [3] 孙燕主编.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2004:535.
- [4] 储大同主编.当代肿瘤内科治疗方案评价[M].第2版.北京:北京大学出版社,2004:74.
- [5] 钱军,秦叔逵,陈映霞,等.紫杉醇为主方案治疗中晚期上消化道癌的临床研究[J].肿瘤防治研究,2003,30(2):149-151.
- [6] 梅静峰,秦叔逵,钱军,等.紫杉醇联合顺铂治疗复发性中晚期食管癌贲门癌的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2003,8(4):272-273.
- [7] 朱蔚友,金时代,束永前,等.紫杉醇联合氟尿嘧啶和顺铂方案治疗晚期胃癌[J].临床肿瘤学杂志,2005,10(5):489-491.
- [8] Kim YH, Shin SW, Kim BS, et al. Paclitaxel, 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999, 85(2): 295-301.
- [9] 李园,武晓勤,崔慧娟,等.紫杉醇联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2004,26(9):562-564.
- [10] 朱佩芬,朱春燕.紫杉醇治疗晚期胃癌66例分析[J].河南肿瘤学杂志,2004,17(5):357-358.
- [11] 杨全良,周彤,陆洪俊,等.周剂量紫杉醇、顺铂联合替莫唑胺/5-氟尿嘧啶二线治疗晚期胃癌[J].临床肿瘤学杂志,2004,9(2):161-162.
- [12] Komek GV, Raderer M, Schulz B, et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2002, 86(12):1858-1863.