

奥沙利铂甘露醇联合雷替曲塞在老年晚期胃癌中的疗效观察

张贡献, 杨 洋

[摘要] **目的:**探讨奥沙利铂甘露醇联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌的临床疗效和安全性。**方法:**将 42 例晚期老年 (>60 岁) 胃癌患者随机分为观察组和对照组, 各 21 例, 观察组采用奥沙利铂甘露醇 130 mg/m² 联合雷替曲塞 3 mg/m² 静脉滴注, 第 1 天; 对照组采用顺铂 100 mg/m² 静脉滴注, 第 1 天, 联合卡培他滨 1 000 mg/m² 口服 2 次/日 (第 1~14 天), 21 d 为 1 个疗程。2 个疗程后比较 2 组患者临床疗效及不良反应情况。**结果:**观察组总有效率为 52.4%, 对照组为 42.9%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组 I~II 级不良反应发生率为 61.9%, III~IV 级发生率为 38.1%, 对照组分别为 28.6% 和 71.4%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**奥沙利铂甘露醇联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌不良反应较轻, 更易耐受。

[关键词] 胃肿瘤; 老年晚期; 奥沙利铂甘露醇; 雷替曲塞; 顺铂; 卡培他滨

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.08.008

Effect of oxaliplatin and mannitol injection combined with raltitrexed in the treatment of advanced gastric cancer in elderly

ZHANG Gong-xian, YANG Yang

(Department of Oncology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects and safety of oxaliplatin and mannitol injection combined with raltitrexed in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** Forty-two elderly patients with advanced gastric cancer were randomly divided into the treatment group and control group (21 cases each group). The treatment group were treated with 130 mg/m² of oxaliplatin and mannitol injection combined with 3 mg/m² of raltitrexed by intravenous drip, the control group were treated with 100 mg/m² of cisplatin injection by intravenous drip combined with 1 000 mg/m² of capecitabine by oral, twice a day. The clinical effects and adverse reactions between 2 groups after two courses (21 days each course) were compared. **Results:** The total effect rates in treatment group and control group were 52.4% and 42.9%, respectively, the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidences of grade I~II and III~IV adverse reactions in treatment group and control group were 61.9% & 38.1% and 28.6% & 71.4%, respectively, the differences of whose were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** The treatment of advanced gastric cancer in elderly with oxaliplatin and mannitol injection combined with raltitrexed is less adverse reactions, and easy to tolerate.

[Key words] gastric neoplasms; advanced stage; oxaliplatin and mannitol injection; raltitrexed; cisplatin; capecitabine

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 早期胃癌临床症

状较为隐匿, 多数患者就诊时已属晚期。药物联合化疗是目前治疗晚期胃癌的主要方法, 顺铂联合卡培他滨是临床治疗晚期胃癌常用的化疗方案^[1-3], 但易出现消化道反应等症状, 患者往往不能耐受^[4], 增加临床治疗和护理的难度^[5]。且须在有经验的肿瘤科医师指导下进行, 对于门诊化疗病人有

[收稿日期] 2015-02-24

[基金项目] 安徽省第五批优秀青年科技基金滚动支持项目 (11308085JGD09)

[作者单位] 安徽省宿州市立医院 肿瘤内科, 234000

[作者简介] 张贡献 (1976-), 男, 主治医师。

[6] 郭瑾, 施大为, 秦光明. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒病人的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2014, 19(1): 64-65.

[7] 陈建明. 有机磷农药中毒理论与临床新解[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 173.

[8] 姜友斌. 大量洗胃液洗胃抢救有机磷农药中毒 24 例临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(12): 2772-2773.

[9] 杨圣强, 刘贞, 王波, 等. 血液灌流联合血液滤过对急性有机磷农药中毒患者的心脏保护作用研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(18): 3283-3287.

[10] 何国鑫, 汤旭明, 郑霞, 等. 血必净注射液对急性有机磷农药中毒大鼠膈肌 ATP 酶活性的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 55-57.

[11] 王大士. 基层卫生院 52 例有机磷农药中毒抢救体会[J]. 海南医学, 2012, 23(7): 40-41.

[12] 杨艳. 血液灌流在抢救重度有机磷农药中毒中的应用分析[J]. 心血管病防治知识(下半月), 2013, 4(5): 95-97.

[13] 罗毅, 邹敏, 方宏. 血液灌流治疗重度有机磷农药中毒疗效观察[J]. 西南国防医药, 2014, 24(3): 296-298.

(本文编辑 卢玉清)

所不便。老年人因耐受性和依从性较差,治疗有效率和生存率更低。近年来我科采用奥沙利铂甘露醇注射液联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌,其不良反应较轻,临床上取得了较好效果,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年7月至2013年12月在我院接受治疗的老年晚期胃癌患者42例。纳入标准:年龄>60岁;经病理学及细胞学检查确诊;治疗前心、肝肾功能及血常规在正常范围内;预计生存期在3个月以上;功能状态评分>80分;知情同意。将42例患者随机分为观察组和对照组,各21例。观察组男13例,女8例;年龄62~72岁;TNM分期:Ⅲ期12例,Ⅳ期9例。对照组21例,男15例,女6例;年龄61~69岁;TNM分期:Ⅲ期13例,Ⅳ期8例。2组患者一般资料均具有可比性。

1.2 方法 观察组采用奥沙利铂甘露醇注射液130 mg/m²联合雷替曲塞3 mg/m²静脉滴注,第1天。对照组采用顺铂100 mg/m²静脉滴注,第1天,卡培他滨片1 000 mg/m²口服,2次/日(第1~14天)。21 d为1个疗程。伴腹水患者在化疗前给予引流。

1.3 评价标准 2组患者均在治疗2个疗程后进行疗效评价,依据WHO实体瘤疗效评定标准:(1)完全缓解,肿瘤完全消失超过1个月;(2)部分缓解,肿瘤的最大直径及与其相垂直的最大径线的乘积缩小达50%,其他病变无增大,持续超过1个月;(3)稳定,病变两径乘积缩小不超过50%,增大不超过25%,持续超过1个月;(4)进展,病变两径乘积增大超过25%。总有效为完全缓解与部分缓解之和。并行影像学评估,测量可见肿瘤病灶最大直径与其相垂直的最大垂直径线的乘积变化。化疗药物的不良反应评价按照WHO化疗药物不良反应分级标准^[6],0级为无不良反应;Ⅰ级为轻度反应,不需治疗;Ⅱ级为中度反应,需要治疗;Ⅲ级为重度反应,威胁生命,但可恢复;Ⅳ级为严重反应,直接致死或促进死亡。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较 2组患者治疗期间均无病死者,观察组总有效率为52.4%,对照组为42.9%,2组近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 2组患者近期疗效比较(n)

分组	n	完全 缓解	部分 缓解	稳定	进展	总有效率/%	u_c	P
观察组	21	2	9	7	3	52.4		
对照组	21	1	8	8	4	42.9	0.70	>0.05
合计	42	3	17	15	7	47.6		

2.2 2组患者药物不良反应发生情况比较 对照组患者不良反应主要是胃肠道反应和手足综合征,骨髓抑制亦较常见,发生率分别为28.6%、19.0%和38.1%,Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率高,影响化疗顺利进行(见表2)。观察组患者不良反应主要是周围神经毒性和白细胞减少,发生率分别为38.1%和23.8%,多为0~Ⅱ级不良反应,经处理后能耐受化疗(见表3)。其中观察组发生Ⅰ~Ⅱ级不良反应13例(61.9%),Ⅲ~Ⅳ级8例(38.1%);对照组分别为6例(28.6%)和15例(71.4%)。2组患者药物不良反应分级情况差异有统计学意义($\chi^2=4.71$, $P<0.05$)。

表2 对照组患者药物不良反应发生情况(n=21)

不良反应	WHO 分级					总发生率/%
	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
白细胞减少	15	2	0	4	0	28.6
血小板减少	19	1	0	1	0	9.5
血红蛋白减少	21	0	0	0	0	0.0
恶心、呕吐	15	0	0	4	2	28.6
肝功能损害	20	1	0	0	0	4.8
肾功能损害	20	1	0	0	0	4.8
周围神经毒性	21	0	0	0	0	0.0
手足综合征	17	0	1	3	0	19.0
腹泻	20	0	0	1	0	4.8
过敏反应	21	0	0	0	0	0.0

表3 观察组患者药物不良反应发生情况(n=21)

不良反应	WHO 分级					总发生率/%
	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
白细胞减少	16	2	1	1	1	23.8
血小板减少	19	1	0	1	0	9.5
血红蛋白减少	20	0	0	1	0	4.8
恶心、呕吐	18	2	0	1	0	14.3
肝功能损害	20	1	0	0	0	4.8
肾功能损害	21	0	0	0	0	0.0
周围神经毒性	13	4	2	2	0	38.1
手足综合征	20	0	0	1	0	4.8
腹泻	21	0	0	0	0	0.0
过敏反应	21	0	0	0	0	0.0

3 讨论

奥沙利铂属于新的铂类衍生物,其中心铂原子被一个草酸和 1,2 二氨环己烷包围,呈反式构象的立体异构体,通过产生烷化物作用于 DNA,形成链内和链间交联,从而抑制 DNA 的合成及复制。奥沙利铂与 DNA 结合迅速,最多需 15 min;而顺铂与 DNA 的结合分为 2 个时相,其中包括 4~8 h 后的延迟相。某些对顺铂耐药的细胞系,奥沙利铂仍然有效。且奥沙利铂甘露醇注射液剂型不需要配药,直接滴注,使用方便,减少了配药环节可能引起的污染^[7]。

雷替曲塞是喹唑啉叶酸盐类似物,1996 年首先在英国上市。它属于细胞毒抗癌药物,通过抑制胸腺嘧啶合成酶起作用;它还能通过还原型叶酸甲氨蝶呤细胞膜载体被细胞主动摄取,进入细胞后能快速完全地被叶酸基聚谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物,这些多聚谷氨酸类化合物比雷替曲塞有更强的胸苷酸合成酶抑制作用;能够抑制细胞 DNA 的合成,并且在细胞内滞留,长时间地发挥细胞毒作用。与氟尿嘧啶相比,雷替曲塞具有更强的抑制结肠癌肿瘤细胞的活性^[8]。有研究^[9]认为,无论单药治疗还是联合治疗,雷替曲塞与 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌的疗效相当,现已有 16 个国家将雷替曲塞作为晚期结直肠癌的一线用药。近年来雷替曲塞亦开始用于上消化道肿瘤的联合治疗。

晚期胃癌临床较为常见,化疗是阻止病情发展、延长患者生存期的主要方法。顺铂联合氟尿嘧啶治疗晚期胃癌是临床常用的一种化疗方案,虽有一定治疗效果,但仍对部分患者疗效欠佳^[1]。而氟尿嘧啶的常见不良反应为:食欲不振、恶心、呕吐、口腔炎、胃炎、腹痛及腹泻,严重者有血性腹泻或便血;神经系统毒性,少数可有小脑变性、共济失调^[10]。二者合用可出现严重不良反应。本研究通过随机分组对比的方法,观察顺铂联合卡培他滨与奥沙利铂甘露醇注射液联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌的临床疗效。结果显示,观察组总有效率为 52.4%,对照

组为 42.9%,2 组疗效差异无统计学意义($P > 0.05$),表明奥沙利铂甘露醇注射液联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌的临床疗效不亚于顺铂联合卡培他滨。而 2 组患者治疗期间主要不良反应为恶心、呕吐、腹泻、白细胞下降等,观察组发生 I~II 级不良反应 13 例(61.9%),III~IV 级不良反应 8 例(38.1%);对照组分别为 6 例(28.6%)和 15 例(71.4%),2 组患者不良反应分级差异有统计学意义($P < 0.05$)。且观察组多为 I~II 级不良反应,经处理后能耐受化疗,表明奥沙利铂甘露醇注射液联合雷替曲塞治疗老年晚期胃癌不良反应较轻,更易被患者接受。临床上可能取得更好效果。

[参 考 文 献]

- [1] 顾术东,刘艳,邵棋,等.卡培他滨联合奥沙利铂或顺铂一线治疗晚期胃癌临床观察[J].中国医药导报,2013,10(26):96-98.
- [2] 徐晓妹,朱新红,张传涛,等.卡培他滨联合顺铂腹腔灌注治疗进展期胃癌腹腔积液的疗效分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(17):42-45.
- [3] 王爱英,张毛讲.卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国医药导报,2012,9(6):58-59.
- [4] 赖琳,陈典.替吉奥胶囊与氟尿嘧啶胃癌术后同步放化疗不良反应分析[J].实用临床医药杂,2011,15(15):97-98.
- [5] 胡海琴,黄静,胡泽盈.泰素帝联合顺铂和氟尿嘧啶化疗治疗晚期头颈癌不良反应的护理[C].2011 国际暨全国头颈肿瘤学术大会论文汇编,2011:414-419.
- [6] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J].肿瘤,2012,32(2):142-144.
- [7] 卢鹏.奥沙利铂不同剂型的临床毒副反应对比观察[J].中国现代医生,2009,47(36):52-54.
- [8] 王佳蕾,李进,秦叔逵,等.雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心 III 期临床试验[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(1):6-11.
- [9] 覃金莲,陆永奎,刘莎,等.雷替曲塞对比 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌疗效和不良反应的 Meta 分析[J].中国现代医学杂志,2013,23(14):84-90.
- [10] 韩啸,张竟竟,王洪亚,等.雷替曲塞或氟尿嘧啶联合吉西他滨治疗晚期乳腺癌的疗效比较[J].蚌埠医学院学报,2013,38(8):946-947,950.

(本 文 编 辑 卢 玉 清)