

DF 方案联合顺铂腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌的临床研究

吴稚冰^{1,2}, 吴侃¹, 李夏东¹, 景赛赛¹, 郑智爽², 唐荣军², 赖建军², 王佳浩²

1. 杭州市第一人民医院放疗科, 杭州 310006

2. 杭州市肿瘤医院肿瘤热疗中心, 杭州 310006

摘要 为观察和比较多西他赛周方案给药联合5-氟尿嘧啶(5-FU)和顺铂(DDP)静脉化疗与多西他赛(DOC)、5-氟尿嘧啶静脉给药联合顺铂腹腔热灌注, 治疗晚期胃癌患者的初步疗效和副反应, 将90例晚期胃癌患者, 随机分入多西他赛、5-氟尿嘧啶和顺铂静脉化疗组或多西他赛、5-氟尿嘧啶静脉化疗联合顺铂腹腔热灌注化疗组, 静脉化疗组45例, 热灌注化疗组45例。研究表明, 静脉化疗组有效率为44.4%(20/45), 热灌注化疗组为66.7%(30/45), 其中完全缓解(CR)1例, 有统计学差异($P=0.038$); 临床受益反应(CBR)评估, 静脉化疗组有效率为64.4%(29/45), 热灌注化疗组为82.2%(37/45), 差异有统计学意义($P=0.0458$); 两组副反应主要为骨髓抑制, 胃肠道反应, 神经毒性等, 无统计学差异。多西他赛周方案、5-氟尿嘧啶联合顺铂腹腔热灌注化疗方案治疗晚期胃癌近期疗效优于单存静脉化疗, 两组副反应相似, 耐受性良好。

关键词 晚期胃癌; 多西他赛; 5-氟尿嘧啶; 顺铂; 腹腔温热灌注化疗

中图分类号 R735

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.30.009

Treatment of Gastric Cancer with DF Regimen Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy with Cisplatin

WU Zhibing^{1,2}, WU Kan¹, LI Xiadong¹, JING Saisai¹, ZHENG Zhishuang², TANG Rongjun², LAI Jianjun², WANG Jiahao²

1. Department of Oncology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China

2. Center of Hyperthermia Oncology, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310006, China

Abstract This study aims to observe and compare the efficacy and side effect of weekly docetaxel combined with 5-fluorouracil and cisplatin intravenous treatment and weekly docetaxel plus 5-fluorouracil intravenous combined with intraperitoneal perfusion (CHPP) with cisplatin treatment. Ninety patients with advanced gastric cancer were randomized into intravenous chemotherapy group (45 patients) who received docetaxel 36 mg/m², iv, 1wk×3wk, CF 200 mg/m², iv, d1-5, 5-FU 500 mg/m², iv, d1-5, DDP 25 mg/m², iv, d1-3, repeated every four weeks for two cycles and intravenous chemotherapy plus CHPP group (45 patients) who received docetaxel 36 mg/m², iv, 1wk×3wk, CF 200 mg/m², iv, d1-5, 5-FU 500 mg/m², iv, d1-5, DDP 75 mg/m², CHPP, d1, and abdomen hyperthermia treatment with radiofrequency. The results show that all patients were assessable for response in intravenous chemotherapy group and CHPP group. The overall response rate of intravenous chemotherapy group was 44.4%. The response rate of CHPP group was 66.7%, including one CR. There was statistical difference between two groups ($P=0.038$). The clinical beneficial response (CBR) in intravenous chemotherapy group and CHPP group were 64.4% and 82.2%, respectively. There was apparent statistical difference ($P=0.0458$). The major toxicities were myelosuppression, nausea/vomiting and neurotoxicity. There was no significant difference in side effect between the two groups. Docetaxel administered by weekly infusion plus 5-fluorouracil combined with hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy with cisplatin in

收稿日期: 2014-08-13; 修回日期: 2014-09-19

作者简介: 吴稚冰, 研究方向为恶性肿瘤的放疗、化疗、热疗、磁疗等非手术综合治疗, 电子信箱: wu_zhibing@163.com

引用格式: 吴稚冰, 吴侃, 李夏东, 等. DF方案联合顺铂腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 科技导报, 2014, 32(30): 55-58.

the treatment of advanced gastric cancer is more effective than intravenous treatment. The side effect of two groups was similar. CHPP therapy was well tolerated.

Keywords advanced gastric carcinoma; docetaxel; 5-fluorouracil; cisplatin; hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤,全球超过 1/3 的胃癌发生在中国^[1,2],其发病率和死亡率不断升高。胃癌的早期诊断率低,确诊时很多患者已属晚期,无法手术或术后很快复发,化疗是晚期胃癌综合治疗的主要手段之一。临床研究^[3-5]显示局部热疗与放化疗结合可增加盆腔恶性肿瘤的局部控制率,改善患者生存质量。临床前期数据显示,>43℃的热疗本身具有细胞毒作用,而更重要的较低温度的热疗能够增加肿瘤细胞对放疗和细胞毒药物的敏感性^[6,7]。近年来腹腔热灌注化疗在胃癌中的治疗越来越受到重视,腹腔化疗的药代动力学特点使腹腔内、门静脉和肝脏内的药物浓度大大增加,对腹膜腔种植和肝脏转移的肿瘤细胞具有更强的杀灭作用^[8]。腹腔热灌注化疗联合静脉化疗优化了细胞毒药物的药代动力学,降低了药物的毒副反应,已经成为 III 期卵巢癌的标准治疗方法^[9],但在晚期胃癌的应用中还存在一些争议。本研究采用经典的 DCF 晚期胃癌化疗方案,而将顺铂(DDP)改为腹腔热灌注给药,以期达到提高有效率的目的。

1 材料与方法

1.1 病例选择

病例来自杭州市肿瘤医院 2003 年 1 月至 2004 年 12 月由内窥镜活检确诊或术后病理明确的晚期胃癌 90 例,所有患者肝肾功能、血常规均正常,无明确化疗禁忌证,近 1 月内未接受其他化疗药物治疗,体力状况改善(KPS 评分)≥60 分,预计生存期 > 3 个月。所有患者均有可观察指标,评价近期疗效。基本情况见表 1,两组资料具有可比性($P>0.05$)。

1.2 化疗方案及给药方法

将 90 例患者随机分为两组,静脉化疗组(45 例),患者接受 DCF 方案:多西他赛(DOC)(36 mg/m²,第 1、8、15 天),亚叶酸钙(CF)(200 mg/m²,第 1~5 天),5-氟尿嘧啶(5-FU)(500 mg/m²,第 1~5 天),DDP(25 mg/m²,第 1~3 天),每 4 周重复;热灌注化疗组(45 例),DOC 和 5-FU 用药方法同前,第 3 天接受腹腔热灌注化疗,给予腹腔内灌入含 DDP(75 mg/m²)45℃生理盐水 1500~2000 mL,地塞米松 10 mg 和利多卡因 200 mg,每 4 周重复。应用多西他赛前一天开始使用地塞米松处理,连续 3 d,化疗中给予恩丹西酮止吐,并辅以必要的升白细胞药物治疗,至少完成 2 个周期评价疗效。腹腔热灌注完毕后即予以腹腔热疗(采用吉林迈达公司生产的 NRL-001 型内生场热疗仪对腹腔进行加温,其输入功率为 2000 W,输出功率为 600~800 W,频率为 36.40 MHz),同时对热疗区域皮肤、腹腔内(通过腹腔穿刺置管内)、直肠内 3 点测温,以腹腔内温度为准,测温传感器使用 TC-2 型高阻导线无干扰测温仪进

表 1 两组胃癌患者临床资料

Table 1 Clinical data of intravenous chemotherapy group and CHPP group

项目	静脉化疗组 (45 例)	热灌注化疗组 (45 例)
性别	男性	24
	女性	21
中位年龄	54	59
病理分型	腺癌	35
	印戒细胞癌	8
	黏液腺癌	0
	未分化癌	2
腹水	15	18
分期	IIIB	23
	IV	22
初治/复治	31/14	30/15

行测温,其测温范围为 25~50℃,测温精确度为±0.2℃,使腹腔内温度维持在 40~42.5℃,持续加热 90 min。

1.3 评价标准

治疗结束后所有患者复查 B 超、CT、肿瘤标志物、血常规和肝肾功能等,按 RECIST 标准评价疗效。靶病灶的评价,完全缓解(CR):所有靶病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小≥30%;稳定(SD):基线病灶长径总和未缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD;进展(PD):基线病灶长径总和增加≥20%或出现新病灶。非靶病灶的评价,CR:所有非靶病灶消失和肿瘤标志物水平正常;SD:一个或多个非靶病灶和/或肿瘤标志物高于正常持续存在;PD:出现一个或多个新病灶和/或存在非靶病灶进展。总疗效评价方法见表 2。可评价临床受益反应(CBR)^[10]:止痛药物用量减少≥50%,疼痛减少≥50%,KPS 评分≥20 分,体重增加≥7%,上述指标有一项好转,并持续 4 周。无疾病进展生存时间(PFS)为开始化疗至客观证据表明疾病进展的时间;生存期指从化疗开始至死亡或末次随访的时间,随访 2 年。毒副反应评价按 WHO 推荐的抗癌药物毒性反应分度标准进行。

表2 靶、非靶病灶与新病灶疗效所有可能组合时的总疗效
Table 2 Total curative effects of all possible combinations of the efficacy of target, non-target and new lesions

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	SD	无	PR
PR	无PD	无	PR
SD	无PD	无	SD
PD	任何	有/无	PD
任何	PD	有/无	PD
任何	任何	有	PD

1.4 统计学方法

使用SPSS11.0统计软件包进行统计分析处理。患者一般情况分析 & 近期疗效评价用 χ^2 检验,年龄比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 近期疗效

静脉化疗组有效率(CR+PR)为44.4%(20/45),热灌注化疗组有效率为66.7%(30/45),两组有效率有统计学差异($P = 0.038, \chi^2 = 4.29$)(表3)。

表3 静脉化疗组与热灌注化疗组疗效比较
Table 3 Comparison of the curative effect between intravenous chemotherapy group and CHPP group

	CR	PR	SD	PD	RR(CR+PR)
静脉化疗组	0	20	19	6	44.4(20/45)
热灌注化疗组	1	29	12	3	66.7(30/45)
总数	1	49	31	9	55.6(50/90)

表5 静脉化疗组与热灌注化疗组患者不良反应比较

Table 5 Comparison of the side effect between intravenous chemotherapy group and CHPP group

副反应	静脉化疗组				热灌注化疗组			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
白细胞减少	10	17	16	2	8	16	18	3
贫血	11	20	7	4	10	18	11	4
血小板减少	1	22	16	3	5	20	13	2
脱发	3	16	26	0	5	17	23	0
肝功能异常	10	0	0	0	8	1	0	0
肾功能异常	2	0	0	0	3	0	0	0
心脏功能异常	5	0	0	0	4	1	0	0
恶心/呕吐	23	18	4	0	21	17	6	0
神经毒性	11	4	0	0	9	5	0	0
化学性腹膜炎	0	0	0	0	4	3	0	0

3 讨论

晚期胃癌仅行支持治疗其中位生存期约3~5个月^[8],而化疗是提高晚期胃癌患者生存时间和改善生存质量的主要治疗手段之一。一项荟萃分析^[9]显示,姑息化疗比最佳支持

2.2 CBR评估

静脉化疗组有效共29例,占64.4%,热灌注化疗组有效共37例,占82.2%,差异具有显著性($P = 0.0458, \chi^2 = 3.99$)。热灌注化疗组中患者KPS评分增加 ≥ 20 分者较明显,占25例(55.6%),体重增加 $\geq 7\%$ 者9例(20%),组中伴随疼痛者27例中有16例(59.3%)止痛药物使用量减少或程度降低 $\geq 50\%$,其中6例(18.8%)完全缓解。静脉化疗组KPS评分增加 ≥ 20 分者共15例(33.3%),体重增加 $\geq 7\%$ 者7例(15.6%),组中伴随疼痛共25例中11例(44.0%)止痛药物使用量减少或程度降低 $\geq 50\%$,疼痛完全缓解3例(12.0%)(表4)。

表4 静脉化疗组与热灌注化疗组CBR评估比较

Table 4 Comparison of the clinical beneficial response between intravenous chemotherapy group and CHPP group

	静脉化疗组	热灌注化疗组	P值
例数	45	45	
KPS评分增加 ≥ 20 分	15	25	0.0335
体重增加 $\geq 7\%$	7	9	0.5350
疼痛缓解 $\geq 50\%$	11	16	0.2703
有效	29	37	0.0458
无效	16	8	

2.3 不良反应

90例患者均可评价毒副作用,未见严重超敏反应。主要毒副作用为骨髓抑制、恶心/呕吐,但两组数据无统计学差异。热灌注化疗组中出现两例化学性腹膜炎,考虑与腹腔热灌注化疗相关(表5)。

治疗使晚期胃癌患者死亡风险降低了61%,中位生存时间9~11个月。但晚期胃癌至今还没有一个标准的化疗方案,总体预后仍然较差。

多西他赛属紫杉类新型抗癌药,通过加快微管聚合和抑

制微管解聚来抑制肿瘤细胞的分裂和增殖,其活性是紫杉醇的2倍,且和其他药物之间无明显交叉耐药,对多数肿瘤都具有抗癌活性^[10]。近年来多项随机临床研究结果显示,以多西他赛等为主的第三代化疗方案在晚期胃癌的治疗中有更好的疗效和耐受性。多西他赛治疗胃癌的单药有效率为15%~20%^[11]。III期临床试验TAX325研究结果显示,DCF方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶)能够明显延长无疾病进展生存时间和总生存时间,得出胃癌三药联合优于两药联合的结论^[12]。但DCF3周方案的血液学毒性和黏膜反应较大,许多晚期胃癌患者难以耐受,有文献报道^[13]多西他赛分时给药DCF方案可以降低化疗相关副反应,而不影响疗效。周剂量多西他赛给药方案,虽然降低了每次给药的剂量强度,但增加了剂量密度,更有利于对癌细胞的持续杀伤。故本研究采用多西他赛每周给药联合DDP、5-FU方案,仅静脉化疗组有1例因IV度骨髓抑制而退出化疗,其余患者均完成至少两个周期的治疗。42.5~45℃的温度可使癌细胞膜蛋白质变性,直接致癌细胞死亡^[14];而39~42℃的温热并无明显的细胞毒效应,但能诱导癌细胞凋亡,增加细胞膜通透性,抑制多聚酶介导的DNA损伤修复作用,对化疗有协同作用^[15]。Brozovic等^[16]研究发现,加温能增强细胞对顺铂敏感性的作用,在耐药和非耐药2种细胞中是一致的。Facchiano等^[8]报道,顺铂进入腹腔后,在腹腔、门静脉和肝脏内药物浓度较高,因此对腹膜表面、门静脉和肝脏的转移癌灶具有较强的杀伤作用。

本研究采用周剂量多西他赛联合顺铂、5-FU静脉化疗与DF方案联合顺铂腹腔热灌注化疗治疗晚期胃癌90例,比较近期疗效、毒性反应,取得了较好的临床疗效。结果显示,两组患者治疗耐受性良好,毒副反应较轻,可能与周剂量多西他赛给药方案降低了每次给药剂量强度有关。静脉化疗组近期有效率为44.9%,与文献报道的DCF3周方案相近^[12]。同时研究显示,热灌注化疗组近期有效率、临床受益率明显高于静脉化疗组($P<0.05$)。在毒副反应方面两组差异无统计学意义,主要表现为I~II度恶心/呕吐反应和II~III度白细胞降低、血红蛋白减少。热灌注化疗组患者在腹腔灌注后会出现轻度的腹胀感,在灌注后1~3 d可自行缓解。热灌注化疗组中还有4例出现灌注后全腹移动性针刺样疼痛,为化学药物刺激腹膜引起的化学性腹膜炎,经非甾体类抗炎药物联合激素治疗后均缓解。

4 结论

本研究显示,多西他赛周方案、5-FU联合DDP腹腔热灌注化疗方案治疗晚期胃癌近期疗效优于单纯静脉化疗,并且毒副反应较轻,患者耐受性良好,值得进一步三期临床研究。

参考文献(References)

- [1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Harima Y, Nagata K, Harinma K, et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage III cervical carcinoma[J]. International Journal of Hyperthermia, 2001, 17(2): 97-105.
- [3] van der Zee J, Gonzalez G D, van Rhoon G C, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomised, multicentre trial[J]. Lancet, 2000, 355(9210): 1119-1125.
- [4] Wendtner C M, Abdel R S, Krych M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral highrisk soft tissue sarcomas[J]. Journal of Clinical Oncology, 2002, 20(14): 3156-3164.
- [5] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2002, 43(1): 33-56.
- [6] Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures[J]. International Journal of Hyperthermia, 1999, 15(2): 79-107.
- [7] Burris H, Moore M J, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 1997, 15(4): 2403-2413.
- [8] Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2008, 34(2): 154-158.
- [9] Armstrong D K, Bundy B, Wenzel, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(1): 34-43.
- [10] Takiuchi, Goto M, Kawabe S, et al. Second-line chemotherapy in gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2005, 32(1): 19-23.
- [11] Wagner A D, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta analysis based on aggregate data[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(18): 2903-2909.
- [12] Giuliani F, Gebbia V, De V F, et al. Docetaxel as salvage therapy in advanced gastric cancer: A phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (G. O. I. M)[J]. Anticancer Research, 2003, 23(56): 4219-4222.
- [13] Bang Y J, Kang W K, Kang Y K, et al. Docetaxel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: A phase II trial[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2002, 32(7): 248-254.
- [14] van C E, Moiseyenko V M, 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]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(31): 4991-4997.
- [15] Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Results of a phase II trial[J]. Annals of Oncology, 2007, 18(10): 1673-1679.
- [16] Song C W, Park H J, Lee C K, et al. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment[J]. International Journal of Hyperthermia, 2005, 21(8): 761-767.
- [17] Ahmed K, Zhao Q L, Matsuya Y, et al. Enhancement of macrophelide-induced apoptosis by mild hyperthermia[J]. International Journal of Hyperthermia, 2007, 23(4): 353-361.
- [18] Brozovic A, Simaga S, Osmak M. Induction of heat shock protein 70 in drug-resistant cells by anticancer drugs and hyperthermia[J]. Neoplasma, 2001, 48(2): 99-103.

(责任编辑 吴晓丽)