

紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的临床观察

陈国宁*, 蔡茂怀(1.盐城市第二人民医院药剂科, 江苏 盐城 224003; 2.盐城市第二人民医院肿瘤内科, 江苏 盐城 224003)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)36-5095-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.36.17

摘要 目的:观察紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的疗效和安全性。方法:52例胃癌晚期癌性腹水患者随机分为对照组(26例)和观察组(26例)。对照组患者取仰卧位,腹腔穿刺成功后将软管置于腹腔内,先抽取腹水1 000~1 500 ml,后腹腔灌注紫杉醇注射液120 mg/m²,d₁+注射用奥沙利铂85 mg/m²,d₁;观察组患者在对照组治疗的基础上腹腔灌注榄香烯注射液0.5 g+2%盐酸利多卡因注射液0.2 g。两组均以14 d为1个周期,治疗至患者死亡或疗程达到1年。观察两组患者的近期临床疗效、临床获益率、1年生存率、死亡患者中位生存期及毒性反应发生情况。结果:观察组患者总有效率、临床获益率、1年生存率均显著高于对照组,死亡患者中位生存期显著长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者毒性反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的疗效和安全性均较好。

关键词 紫杉醇;奥沙利铂;榄香烯;晚期胃癌;腹水;疗效;安全性

Clinical Observation of Paclitaxel, Oxaliplatin Combined with Elemene by Peritoneal Perfusion in the Treatment of Advanced Gastric Cancer with Ascites

CHEN Guoning, CAI Maohuai (1.Dept. of Pharmacy, the Second People's Hospital of Yancheng City, Jiangsu Yancheng 224003, China; 2.Dept. of Oncology, the Second People's Hospital of Yancheng City, Jiangsu Yancheng 224003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of paclitaxel, oxaliplatin combined with elemene by peritoneal perfusion in the treatment of advanced gastric cancer with ascites. **METHODS:** 52 patients with advanced gastric cancer with ascites were randomly divided into control group (26 cases) and observation group (26 cases). Patients in control group were in supine position, tube was placed in the abdominal cavity after peritoneal puncture, releasing ascites 1 000-1 500 ml, then Paclitaxel injection 120 mg/m² was used by peritoneal perfusion, d₁+Oxaliplatin for injection 85 mg/m², d₁. Patients in observation group were additionally given Elemene injection 0.5 g by peritoneal perfusion+2% lidocaine hydrochloride injection 0.2 g. 14 d was a treatment course, patients were treated to death or a course of 1 year. Clinical efficacy, clinical benefit rate, 1-year survival rate, median survival time of death patients and the incidence of toxicities in 2 groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate, clinical benefit rate and 1-year survival rate in observation group were significantly higher than control group, median survival time of death patients was significantly longer than control group, with statistical significance ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of toxicities in 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Paclitaxel, oxaliplatin combined with elemene by peritoneal perfusion has both good efficacy and safety in the treatment of advanced gastric cancer with ascites.

KEYWORDS Paclitaxel; Oxaliplatin; Elemene; Advanced gastric cancer; Ascites; Efficacy; Safety

- [2] 郑安海,周冀英.阿米替林预防性治疗偏头痛的研究进展[J].重庆医学,2013,42(24):2 925.
- [3] 龚亮,李秀,杨旭东,等.甲氧氯普胺治疗偏头痛疗效的Meta分析[J].临床神经病学杂志,2012,26(2):92.
- [4] 杨鑫,魏武康.星状神经节阻滞与尼莫地平联合应用治疗偏头痛的疗效观察[J].中国疼痛医学杂志,2013,28(10):622.
- [5] 王淑丽,牛争平,周芸,等.偏头痛患者降钙素基因相关肽与局部脑血流量变化的相关研究[J].中华神经医学杂志,2015,14(9):950.
- [6] Palacios-Cena M, Lima FL, Natalia FG, et al. Women with Chronic and Episodic Migraine Exhibit Similar Wide-
- spread Pressure Pain Sensitivity[J]. *Pain Med*, 2016, 32(6):90.
- [7] Llop SM, Frandsen JE, Digre KB, et al. Increased prevalence of depression and anxiety in patients with migraine and interictal photophobia[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1):34.
- [8] 曹丽翠,王磊,贾红云,等.苯甲酸利扎曲普坦联合针灸治疗急性发作期偏头痛61例[J].中国老年学杂志,2015,24(10):2 766.
- [9] Cohen SP, Chaudhry H. Sumatriptan iontophoretic transdermal system for acute treatment of episodic migraine[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 24(5):1.

(收稿日期:2016-04-22 修回日期:2016-10-26)

(编辑:陈宏)

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0515-88325708

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一,由于早期症状不典型,早期诊断率低,约50%的患者就诊时已进入晚期阶段,错失早期手术的时机^[1]。目前,对于晚期胃癌,尤其是胃癌晚期癌性腹水的治疗,临床上仍主要以全身化疗为主,近年来尽管不断有相关新药应用于临床,但总有效率并未见明显改善,总体收益不高^[2]。腹腔灌注由于其特殊的药动学特点,与全身化疗相比,在胃癌晚期癌性腹水的治疗方面更具有优越性^[3]。榄香烯是从中药莪术中提取的抗癌药物, β -榄香烯是其主要活性成分^[4-5],该药对乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤具有一定的治疗效果,但其用于晚期胃癌,尤其是联合紫杉醇采用腹腔灌注方式治疗胃癌晚期癌性腹水的报道较少。为此,在本研究中笔者观察了紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2006年3月—2014年8月我院肿瘤内科收治的52例胃癌晚期癌性腹水患者,男性31例、女性21例,年龄48~71岁,平均(64.83±2.25)岁。按随机数字表法将所有患者分为对照组(26例)和观察组(26例)。两组患者性别、年龄、体能状况(ECOG)评分等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 男性/女性,例 | 年龄,岁 | ECOG评分,分 |
|-----|----|---------|------------|-----------|
| 对照组 | 26 | 15/11 | 65.82±3.09 | 1.38±0.46 |
| 观察组 | 26 | 16/10 | 64.32±2.85 | 1.40±0.37 |

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)无法手术切除的胃癌晚期腹膜转移伴腹水,且腹水中可检出癌细胞;(2)既往接受化疗或放疗;(3)复发时间距离末次化疗时间>6个月;(4)ECOG评分≤2分;(5)预计生存期>3个月;(6)TNM分期为IV期。排除标准:(1)心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(2)药物过敏者。

1.3 治疗方法

对照组患者取仰卧位,腹腔穿刺成功后将软管置于腹腔内,先抽取腹水1000~1500 ml,后腹腔灌注紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,规格:16.7 ml:100 mg,批准文号:国药准字H20058719)120 mg/m²,d₁+注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,规格:0.1 g,批准文号:国药准字H20064297)85 mg/m²,d₁。观察组患者在对照组治疗的基础上腹腔灌注榄香烯注射液(大连华立金港药业有限公司,规格:20 ml:0.1 g,批准文号:国药准字H10960114)0.5 g+2%盐酸利多卡因注射液(华北制药股份有限公司,规格:5 ml:0.1 g,批准文号:国药准字H20044620)0.2 g。两组均以14 d为1个周期,治疗至患者死亡或疗程达到1年。

1.4 观察指标

观察两组患者的临床获益率、1年生存率、死亡患者中位生存期。临床获益包括疼痛视觉模拟(VAS)评分改善程度和功能状态(KPS)评分、体质量增加情况等3个方面。临床获益率=(VAS评分改善有效例数+KPS评分增加有效例数+体质量增加有效例数)/总例数×100%。临床获益判定标准见表2。

量增加有效例数)/总例数×100%。临床获益判定标准见表2。

表2 临床获益判定标准

Tab 2 Criteria for determining the clinical benefit

| 指标 | 有效 | 稳定 | 加重 |
|-----------|-------------------|--------------|--------|
| VAS评分改善程度 | 较治疗前改善≥50%且维持4周以上 | 较治疗前改善0~<50% | 较治疗前下降 |
| KPS评分增加情况 | 较治疗前增加≥20分且维持4周以上 | 较治疗前增加0~<20分 | 较治疗前下降 |
| 体质量增加情况 | 较治疗前增加≥7%且维持4周以上 | 较治疗前增加0~<7% | 较治疗前下降 |

1.5 疗效判定标准^[6]

完全缓解(CR):腹水消失,症状缓解,持续4周以上;部分缓解(PR):腹水较治疗前减少≥50%,症状缓解,持续4周以上不再抽取腹水;疾病稳定(SD):腹水较治疗前减少<50%,症状改善,持续4周以上不再抽取腹水;疾病进展(PD):腹水仍然继续迅速产生,症状无缓解或加重,4周内必须再次抽取腹水。总有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.6 毒性反应

按美国国立癌症研究院通用毒性标准(NCI-CTC)第3版^[7]进行评价,将毒性反应分为I~IV度,I度为最轻,IV度为最严重。

1.7 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | RR |
|-----|----|---------|-----------|----------|----------|--------|
| 对照组 | 26 | 2(7.67) | 9(34.62) | 9(34.62) | 6(23.09) | 42.29 |
| 观察组 | 26 | 1(3.85) | 12(46.15) | 8(30.77) | 5(19.23) | 50.00* |

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者临床获益率比较

观察组患者临床获益率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者临床获益率比较(例)

Tab 4 Comparison of clinical benefit rate between 2 groups (case)

| 指标 | 标准 | 对照组(n=26) | 观察组(n=26) |
|---------|----|-----------|-----------|
| VAS评分 | 有效 | 6 | 7 |
| | 稳定 | 11 | 12 |
| | 加重 | 9 | 7 |
| KPS评分 | 有效 | 2 | 5 |
| | 稳定 | 13 | 14 |
| | 加重 | 11 | 7 |
| 体质量 | 有效 | 2 | 3 |
| | 稳定 | 8 | 11 |
| | 加重 | 16 | 12 |
| 临床获益率,% | | 38.46 | 57.69* |

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者1年生存率及死亡患者中位生存期比较

两组均随访至2015年8月。观察组有10例患者生存1年,1年生存率为38.46%;死亡16例,死亡患者中位生存期为9.36个月。对照组有8例患者生存1年,1年生存率为30.77%;死亡18例,死亡患者中位生存期为8.03个月。观察组患者1年生存率显著高于对照组,死亡患者中位生存期显著长于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 毒性反应

两组患者毒性反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者毒性反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of toxicities between 2 groups[case(%)]

| 项目 | 分级 | 对照组(n=26) | 观察组(n=26) |
|--------|---------|-----------|-----------|
| 腹胀 | I~II度 | 1(3.85) | 1(3.85) |
| | III~IV度 | 1(3.85) | 1(3.85) |
| 腹泻 | I~II度 | 0(0) | 1(3.85) |
| | III~IV度 | 0(0) | 0(0) |
| 恶心呕吐 | I~II度 | 2(7.70) | 1(3.85) |
| | III~IV度 | 0(0) | 0(0) |
| 食欲减退 | I~II度 | 2(7.70) | 2(7.70) |
| | III~IV度 | 1(3.85) | 0(0) |
| 粒细胞下降 | I~II度 | 3(11.55) | 2(7.70) |
| | III~IV度 | 1(3.85) | 1(3.85) |
| 肝功能异常 | I~II度 | 3(11.55) | 3(11.55) |
| | III~IV度 | 2(7.70) | 1(3.85) |
| 总发生率,% | | 15.38 | 11.55 |

3 讨论

易发生腹腔种植转移是胃癌的特征之一,也是影响胃癌患者生存期和生存质量的主要因素之一^[8]。全身化疗目前仍是治疗晚期胃癌的重要方案,而紫杉醇是晚期胃癌患者全身化疗方案中的基础药物之一。紫杉醇可使微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体失去动态平衡,诱导与促进微管蛋白聚合、微管装配,防止解聚,从而使微管稳定并抑制癌细胞的有丝分裂和诱导其凋亡,进而阻止癌细胞的增殖,起到抗癌作用^[9]。奥沙利铂为第三代铂类抗癌药物,具有抗癌活性高、抗癌谱广、与顺铂无交叉耐药、不良反应较轻等特点,与大多数抗癌药物联用具有附加或协同的细胞毒作用^[10],其与紫杉醇联合用于晚期胃癌具有较好的临床疗效^[11]。有研究发现,榄香烯具有与抗代谢化疗药物相似的特征,即对癌细胞生长有直接抑制作用,可降低癌细胞的分裂繁殖能力,快速诱导癌细胞凋亡^[12-13]。

腹腔灌注是一种高选择性局部给药方法,与全身化疗相比有明显的药动学优势,能够提高肿瘤部位的药物浓度,减轻化疗药物对机体的毒性作用。Seshadri RA等^[14]对301例胃癌患者术后分别采用全身化疗联合腹腔灌注($n=140$)和单纯全身化疗($n=161$)的疗效进行比较,结果全身化疗联合腹腔灌注组的2、3、4、5年生存率均显著高于单纯全身化疗组,5年内腹膜浸润和肝转移例数全身化疗联合腹腔灌注组较单纯全身化疗组少。

本研究结果显示,观察组患者RR、临床获益率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水能提高疗效,改

善患者症状。观察组患者1年生存率显著高于对照组,死亡患者中位生存期显著长于对照组,差异均有统计学意义。这表明,紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水能显著延长患者生存期。安全性方面,两组患者毒性反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注的安全性较好。

综上所述,紫杉醇、奥沙利铂联合榄香烯腹腔灌注治疗胃癌晚期癌性腹水的疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,存在资料偏倚,同时未对药物联用的作用机制和长期作用进行探讨,故此结论有待大样本、多中心研究加以证实。

参考文献

- [1] 季加孚.我国胃癌防治研究30年回顾[J].中国肿瘤临床,2013,40(22):1345.
- [2] 徐瑞华,滕开原.晚期胃癌化疗进展[J].癌症,2009,28(10):1108.
- [3] 丁园,陈玉强,李月,等.DC-CIK与rmhTNF腹腔灌注治疗晚期胃癌恶性腹水的临床对照研究[J].实用肿瘤学杂志,2015,29(1):12.
- [4] 张明,杨福伟,袁长吉.放疗与榄香烯注射液联合治疗肺癌的效果评价[J].中国生化药物杂志,2014,34(1):132.
- [5] 周洪语,侯菊生,罗其中.榄香烯抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中国肿瘤临床,2000,27(5):392.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85.
- [7] Kaba H, Fukuda H, Yamamoto S, et al. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2004,31(8):1187.
- [8] 汪正广,齐东江,李嘉嘉,等.中晚期胃癌患者术后化疗联合黄芪颗粒治疗对生活质量及免疫功能的影响[J].安徽医科大学学报,2014,49(12):1771.
- [9] 张丹华,周恩相.紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及多西他赛治疗乳腺癌的疗效及安全性[J].中国癌症杂志,2013,23(12):1014.
- [10] 王燕莉,邱日想,蔡晔芬,等.奥沙利铂的药理作用及临床应用研究[J].北方药学,2012,9(12):19.
- [11] 于双.紫杉醇联合奥沙利铂治疗晚期胃癌60例临床研究[J].中国药业,2015,24(18):66.
- [12] 宋笑丹,王学军,杜霞,等. β -榄香烯脂质体的制备及其在大鼠体内的组织分布[J].中国新药与临床杂志,2007,26(10):733.
- [13] 管振华,李学良.榄香烯乳联合5-氟尿嘧啶对人胃癌细胞AGS增殖的抑制作用研究[J].中国药房,2014,25(25):2332.
- [14] Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2016,22(3):1114.

(收稿日期:2016-08-03 修回日期:2016-11-14)

(编辑:陈宏)