

顺铂不同给药方式治疗晚期食管癌的临床观察

程 鹏*(南阳医学高等专科学校第一附属医院肿瘤内科1病区,河南 南阳 473000)

中图分类号 R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1853-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.10

摘要 目的:观察顺铂不同给药方式治疗晚期食管癌的临床疗效和安全性。方法:选择符合标准的晚期食管癌患者130例,按随机数字表法分为5日组(49例)、3日组(44例)和1日组(37例)。5日组、3日组、1日组患者分别给予顺铂 15 mg/m^2 、 25 mg/m^2 、 80 mg/m^2 ,加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,每日1次,用药时间分别为第1~5天、第1~3天、第1天。所有患者用药期间均适当补充液体水化利尿;同时将5-氟尿嘧啶 $2\ 500\text{ mg/m}^2$ 加入5%葡萄糖注射液中,共240 ml,以2 ml/h流速持续静脉泵入120 h。化疗当天及化疗后3 d均给予甲氧氯普安片10 mg,口服,tid。化疗前0.5 h给予苯海拉明20 mg,肌肉注射,qd;地塞米松10 mg,静脉注射,qd;格拉司琼3 mg加入0.9%氯化钠注射液50 ml中,静脉注射,qd。21 d为1个周期,2个周期后评价疗效及毒性反应,随访12个月的中位无进展生存期(PFS)及中位生存期(OS)。结果:3组患者总有效率、PFS、OS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。1日组患者粒细胞减少、恶心呕吐、乏力发生例数显著高于3日组和5日组,差异有统计学意义($P<0.05$),但3日组与5日组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均无明显的心、肾毒性,无化疗相关性死亡。结论:顺铂不同给药方式治疗晚期食管癌均具有一定疗效,但连续多日给药方式较1日给药方式安全性更好。

关键词 食管癌;顺铂;化疗;疗效;安全性

Clinical Observation of Cisplatin for Advanced Esophageal Cancer with Different Routes of Administration
CHENG Peng(Vnit One, Dept. of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of cisplatin for advanced esophageal cancer with different routes of administration. METHODS: 130 patients with advanced esophageal cancer were randomly divided into 3 groups: five-day group (49 cases), three-day group (44 cases), and one-day group (37 cases). As for the five-day group, patients took cisplatin 15 mg/m^2 once a day for the first 5 days; for three-day group, 25 mg/m^2 once per day for the first 3 days; for one-day group, 80 mg/m^2 only for the first day. The dosage of fluorouracil in all the three groups was $2\ 500\text{ mg/m}^2$, with continuous one hundred and twenty-hour pumping by micro-pump, in addition, within 3 days after chemotherapy and chemotherapy in the days, the patients took oral metoclopramides three times a day, each time 10 mg. Half an hour before chemotherapy, five-day group, three-day group and one-day group were given intramuscular injection of benadryl 20 mg, intravenous injection of dexamethasone 10 mg and intravenous drip of granisetron 3 mg, respectively. A treatment course lasted for 21 days. The therapeutic efficacy and toxic reactions were evaluated after 2 cycles. RESULTS: The total effective rate, PFS and OS of 3 groups had no statistical significance ($P>0.05$). The case number of granulocyte, nausea, vomiting and exhaustion in one-day group were obviously higher than three-day group and five-day group; there was statistical significance among 3 groups ($P<0.05$). There was no obvious heart and kidney toxicity, and none of chemotherapy-related death case was observed. CONCLUSIONS: The cisplatin is effective for advanced esophageal cancer with different routes of administration. The consecutive administration is better than one-day administration in safety.

KEYWORDS Esophageal cancer; Cisplatin; Chemotherapy; Efficacy; Safety

食管癌占食管肿瘤的90%以上,是危害患者生命健康的恶性肿瘤之一^[1]。如何通过剂量调整及各种药物的组合来最大限度地提高疗效、降低毒性是临床治疗晚期食管癌的重点。顺铂是第一代铂络合物,是以二价铂同两个氯原子和两个氨分子结合的重金属络合物,是目前应用最广、作用最强的抗肿瘤药物之一^[2]。临床常用顺铂联合氟尿嘧啶治疗食管癌。因此,笔者观察了顺铂不同给药方式治疗晚期食管癌的临床疗效和安全性,以为临床治疗晚期食管癌提供最佳的给药方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2011年6月—2013年8月收治的145例晚期食管癌患者,均经手术或胃镜取组织病理确诊^[3],男性100例,女

性45例;年龄41~75岁;平均 (63.65 ± 8.38) 岁。

1.1.1 纳入标准 (1)非手术、放疗适应证Ⅲ~Ⅳ期食管鳞癌患者或手术、放疗/化疗完全缓解后复发者;(2)卡氏百分法功能状态(Karnofsky)评分 >70 分者;(3)预计生存期 ≥ 3 个月者;(4)体力状况尚好且体力状况(PS)评分0~2分者;(5)无主要器官的功能障碍,血常规、肺、肝、肾功能及心脏功能基本正常者;(6)实验室指标必须符合下列要求:①白细胞计数 $\geq 4.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率 $\geq 2.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、血小板计数 $\geq 100\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白计数 $\geq 95\text{ g/L}$ 者,②血清总胆红素低于最大正常值1.5倍,丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)低于最大正常值1.5倍者;(7)以往使用过其他放、化疗及靶向治疗药物者,末次治疗结束后至少需要经过4周的清除期者;(8)有可评价病灶者。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均知情同意且签署了知情同意书。

* 主治医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤的内科治疗。电话:0377-63328355。E-mail:oncologist@163.com

1.1.2 排除标准 (1)目前正在接受其他方案治疗者;(2)妊娠期、哺乳期妇女或未育妇女;(3)严重并发症者,肝、肾、心脏功能不全及有既往严重心脏疾病者;(4)患有不易控制的精神病史者;(5)研究者认为不宜参加本试验者。

1.1.3 剔除标准 (1)患者自愿退出;(2)发生不良反应或严重不良反应,患者及家属不希望继续接受治疗;(3)发生Ⅲ/Ⅳ度不良反应后经剂量调整仍不能按照试验方案完成治疗;(4)发生不可预期的且不能耐受的不良反应;(5)其他原因影响研究继续进行。

1.1.4 退出标准 (1)治疗中病情进展;(2)受试者本人要求退出试验;(3)依从性差;(4)治疗过程中研究者认为不宜继续进行。

经纳入、排除、剔除、退出后,最终共有130例患者纳入研究。按随机数字表法分为5日组(49例)、3日组(44例)和1日组(37例)。3组患者性别、年龄、病理类型、病变部位等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 3组患者一般资料比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of general information of patients in 3 groups [case(%)]

项目	n	5日组(n=49)	3日组(n=44)	1日组(n=37)	χ^2	P
年龄						
<60岁	42(32.3)	13(26.5)	16(36.4)	13(35.1)	1.214	0.545
≥60岁	88(67.7)	36(73.5)	28(63.6)	24(64.9)		
性别					0.060	0.970
男性	93(71.5)	35(71.4)	32(72.7)	26(70.3)		
女性	37(28.5)	14(28.6)	12(27.3)	11(29.7)		
食管癌分期					7.609	0.107
Ⅲ期	17(13.1)	4(8.2)	5(11.4)	8(21.6)		
Ⅳ期	67(51.5)	23(46.9)	28(63.6)	16(43.2)		
复发	46(35.4)	22(44.9)	11(25.0)	13(35.1)		
病理类型					7.837	0.250
高分化	12(9.2)	6(12.2)	3(6.8)	3(8.1)		
中分化	76(58.5)	27(55.1)	23(52.3)	26(70.3)		
低分化	12(9.2)	2(4.1)	7(15.9)	3(8.1)		
未分出	30(23.1)	14(28.6)	11(25.0)	5(13.5)		
病变部位					7.285	0.295
颈段	7(5.4)	2(4.1)	4(9.1)	1(2.7)		
胸上段	19(14.6)	11(22.4)	6(13.6)	2(5.4)		
胸中段	68(52.3)	24(49.0)	23(52.3)	21(56.8)		
胸下段	36(27.7)	12(24.5)	11(25.0)	13(35.1)		
远处转移部位					6.028	0.644
肺	45(34.6)	13(26.5)	19(43.2)	13(35.1)		
肝	18(13.8)	10(20.4)	3(6.8)	5(13.5)		
淋巴结	58(44.6)	23(46.9)	19(43.2)	16(43.2)		
肺和肝	4(3.1)	2(4.1)	1(2.3)	1(2.7)		
其他	5(3.8)	1(2.0)	2(4.5)	2(5.4)		
KPS评分					2.024	0.731
0分	17(13.1)	7(14.3)	4(9.1)	6(16.2)		
1分	67(51.5)	26(53.1)	25(56.8)	16(43.2)		
2分	46(35.4)	16(32.7)	15(34.1)	15(40.5)		

1.2 治疗方法

所有患者于治疗开始前2周内完成胸部螺旋CT检查、食管钡餐正侧位点片以及胃镜检查。

5日组患者给予顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司]15 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,第1~5天, qd。

3日组患者给予顺铂25 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,第1~3天, qd。

1日组患者给予顺铂80 mg/m²加入0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,第1天, qd。

3组患者用药期间均适当补充液体水化利尿:给予顺铂前12 h,静脉滴注5%葡萄糖注射液2 000 ml。使用顺铂当日静脉滴注0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖液3 000~3 500 ml,顺铂静脉滴注结束后6 h内仍需静脉滴注0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液3 000~3 500 ml,同时给予甘露醇和呋塞米,保证每日尿量2 000~3 000 ml,注意维持患者血钾、镁等电解质平衡。顺铂停用后继续适当补充液体水化利尿2 d。

3组患者均给予5-氟尿嘧啶2 500 mg/m²加入5%葡萄糖注射液中,共240 ml,以2 ml/h流速持续静脉泵入120 h。化疗当天及化疗后3 d均给予甲氧氯普安片10 mg,口服, tid。化疗前0.5 h给予苯海拉明20 mg,肌肉注射, qd;地塞米松10 mg,静脉注射, qd;格拉司琼3 mg加入0.9%氯化钠注射液50 ml中静脉注射, qd。

21 d为1个周期,至少进行4个周期,最多不超过6个周期,2个周期后评价疗效。

1.3 毒性反应

按世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性与亚急性毒性表现和分级标准进行毒性反应分级,分为I~Ⅳ级。

1.4 疗效判定标准

按2000年实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.5 随访

所有患者随访12个月,观察患者的中位无进展生存期(PFS)和中位生存期(OS),PFS为治疗开始至第一次PD或死亡的时间,OS为治疗开始到死亡或未次随访的时间。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对所得数据进行分析。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 3组患者临床疗效比较

所有患者均完成2个周期的治疗后评价疗效。3组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 3组患者临床疗效比较(例)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %
1日组	37	3	16	11	7	51.35
3日组	44	4	15	18	7	43.18
5日组	49	2	18	23	6	40.82

2.2 3组患者毒性反应比较

毒性作用主要表现为血液学和消化道方面。1日组患者粒细胞减少、恶心呕吐、乏力发生例数显著高于3日组和5日组,差异有统计学意义($P<0.05$),但3日组与5日组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均无明显的心、肾毒性,无化疗相关性死亡。3组患者毒性反应比较详见表3。

2.3 随访

共有5例患者失访。1日组患者PFS为6个月,3日组患者

表3 3组患者毒性反应比较(例)

Tab 3 Comparison of toxic reactions among 3 groups(case)

毒性反应	临床表现	5日组(n=49)					3日组(n=44)					1日组(n=37)					P
		I	II	III	IV	发生总例数	I	II	III	IV	发生总例数	I	II	III	IV	发生总例数	
血液学	粒细胞减少	10	8	2	0	20	11	10	1	0	22	15	12	3	0	30*	0.002
	血红蛋白减少	8	5	0	0	13	9	7	0	0	16	11	3	0	0	14	0.513
	血小板减少	10	5	2	0	17	11	2	1	0	14	13	2	2	0	17	0.430
消化道	恶心呕吐	15	8	3	0	26	13	9	4	0	26	17	10	4	1	32*	0.007
其他	血清总胆红素升高	3	1	0	0	4	2	2	0	0	4	3	2	0	0	5	0.689
	ALT/AST升高	2	1	0	0	3	1	1	0	0	2	3	0	0	0	3	0.822
	口腔炎	2	4	0	0	6	3	3	0	0	6	4	3	0	0	7	0.709
	肌酐升高	2	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2	1	0	0	3	0.440
	尿素氮升高	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0.626
	乏力	10	6	3	1	20	11	13	3	1	28	16	13	4	2	35*	0.000

与3日组、5日组比较: * $P < 0.05$

vs. three-day group and five-day group: * $P < 0.05$

PFS为5.9个月,5日组患者PFS为6.2个月,3组患者PFS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。1日组患者OS为10个月,3日组患者OS为9个月,5日组患者OS为11个月,3组患者OS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

食管癌可采用多种治疗模式,由于其早期症状隐匿,许多患者就诊时即为晚期,部分患者治疗后仍会出现复发或转移。目前,靶向治疗在食管癌的治疗中尚不成熟,因此寻找一种有效、毒性反应小的治疗模式显得尤为重要。

近年来,在食管癌的治疗中,许多新药如伊立替康、多西紫杉醇、紫杉醇等显示了一定的抗肿瘤活性。但是,顺铂仍是最有效的药物之一。有研究对多个晚期食管鳞癌患者进行回顾性分析,结果发现含顺铂治疗方案的临床疗效高于其他铂类,其单药有效率高于20%^[4-5]。

顺铂是化疗药物中应用最广泛、作用最强的药物之一^[2],作用类似于功能烷化剂,可作用于DNA链间及链内交链,干扰DNA复制,还可与核蛋白及胞浆蛋白结合,抑制RNA及蛋白质合成,损伤细胞膜的结构。顺铂与DNA的结合量,远远超过它与mRNA、tRNA、rRNA及蛋白质的结合量^[6],具有较强的广谱抗癌作用,但同时也具有对消化系统、骨髓、肾脏以及内耳产生毒性损伤的作用。由于顺铂是细胞周期非特异性药物,短时间内药物浓度与疗效呈正比。因此,顺铂对机体的毒性反应是限制其大剂量使用、影响其疗效的主要原因。静脉给药后迅速分布到肝、肾、肠道、皮肤、前列腺、膀胱、卵巢和胸腹腔,极少可通过血脑屏障,开始血浆半衰期为25~49 min,血浆蛋白结合率90%以上,分布后消除半衰期约为58~73 h。顺铂主要由肾脏排泄,通过肾小球滤过或由肾小管分泌,4 d内尿中仅可排出25%~44%,当加用利尿剂时半衰期会明显缩短。有研究提示,高剂量顺铂对于食管癌疗效优于较低剂量顺铂,而其毒性反应发生率也更高^[7-8];也有研究提示,顺铂分次应用与一次大剂量应用的疗效无显著性差异,毒性反应明显减少^[9]。

本研究结果显示,3组患者总有效率比较,差异无统计学意义。1日组患者粒细胞减少、恶心呕吐、乏力发生例数显著高于3日组和5日组,差异有统计学意义,但3日组与5日组比较差异无统计学意义,与相关文献报道基本一致^[7-9]。但是,也有部分研究认为顺铂3日组的恶心呕吐发生例数低于5日

组^[10-11],可能与化疗前的预防性应用止吐药物不同有关。本研究结果还显示,3组患者PFS、OS比较,差异无统计学意义。

综上所述,顺铂不同给药方式治疗晚期食管癌均具有一定疗效,但连续多日给药方式较1日给药方式安全性更好。由于纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊治指南[M].北京:中国协和医科大学出版社,2011:1.
- [2] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].北京:北京科学技术出版社,2010:100-101.
- [3] 卫生部.中华人民共和国卫生行业标准食管癌诊断[S].2011.
- [4] 杨林,王金万,石远凯.含铂化疗方案治疗晚期食管鳞癌疗效及预后分析[J].中华医学杂志,2011,91(18):1 233.
- [5] Leichman L, Berry BT. Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer[J]. *Semin Oncol*, 1991,18(1 Suppl 3):64.
- [6] 郭青龙.肿瘤药理学[M].北京:化学工业出版社,2008:140.
- [7] Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-Fu) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1997,33(8):1 216.
- [8] Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research[J]. *Ann Surg*, 1996,223(2):127.
- [9] 江艺,邱希辉,杨钰贤,等.铂类加5-Fu为主的DLF、CLF及DFM方案治疗晚期食管癌的临床研究[J].癌症,2006,25(8):1 029.
- [10] 殷九广,吉冬梅.顺铂3种剂量分配联合化疗治疗中晚期肿瘤[J].中国癌症杂志,2001,11(3):257.
- [11] 丘志超.不同顺铂剂量分配治疗小细胞肺癌的致吐观察[J].吉林医学,2011,32(1):69.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-03-28)