

DOF 和 DCF 方案治疗进展期胃癌的疗效分析

韩守恒¹, 戴文香, 伍尤华

(南华大学附属第一医院肿瘤内科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 分析比较多西他赛联合奥沙利铂、氟尿嘧啶(DOF 方案)与联合顺铂、氟尿嘧啶(DCF 方案)治疗进展期胃癌(Advanced gastric cancer)患者的初步疗效和患者的耐受性。 **方法** 75 例晚期胃癌患者, 分别接受 DOF 方案或 DCF 方案治疗, DOF 组 37 例, DCF 组 38 例。两组患者特征具有可比性($P > 0.05$)。 **结果** 两组均有 35 例可以评价疗效。DOF 组有效率为 45.71% (16/35), 其中 CR 2 例; DCF 组有效率为 42.86% (15/35), 其中 CR 1 例。DOF 组中位无进展时间为 5.6 月, DCF 组中位无进展时间为 5.8 月。DOF 组中位生存期 9.5 月; DCF 组中位生存期 9.7 月。两组毒性反应主要为骨髓抑制, 胃肠道反应, 肾毒性和神经毒性。 **结论** DOF 方案和 DCF 方案治疗进展期胃癌疗效相似, 但 DOF 方案比 DCF 方案的耐受性要好。

关键词: 进展期胃癌; 多西他赛; 奥沙利铂; 顺铂; 氟尿嘧啶

中图分类号: R735.2 文献标识码: A

A Comparative Study of DOF Regimen and DCF Regimen for Advanced gastric Cancer

HAN Shouheng, DAI Wenxiang, WU Youhua

(First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: **Objective** The efficacy and toxicity of docetaxel plus oxaliplatin and fluorouracil regimen and docetaxel plus cisplatin and fluorouracil regimen in the treatment of the cases with advanced gastric cancer were observed and compared. **Methods** The total of 75 cases were enrolled in the investigation, 37 cases received DOF regimen and 38 cases received DCF regimen. Two groups were well-matched with baseline disease characteristics ($P > 0.05$). **Results** 35 cases can be evaluated in DOF and DCF regimens respectively. In DOF group, the response rate was 45.71% (16/35), 2 achieved complete response (CR); In DCF group, the response rate was 42.86% (15/35), 2 achieved complete response (CR). The median time-to-progression was 5.6 months for DOF group and 5.8 months for DCF group. In DOF group, the median survival was 9.5 months; In DCF group, the median survival was 9.7 months. The major toxic reactions in the two groups were marrow depression, gastrointestinal reaction, renal toxicity and neurotoxicity. **Conclusions** The efficacy was similar to DOF regimen and DCF regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, DOF regimen would be better tolerated than DCF regimen.

Key words: advanced gastric cancer; docetaxel; oxaliplatin; cisplatin; fluorouracil

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 在世界范围恶性肿瘤发病率中居第 4 位, 癌症病死率则居第 2 位^[1], 而在国内其发病率和病死率居各种肿瘤之首^[2], 由于早期胃癌缺乏特异性临床表现, 患者在就诊时一般已失去手术机会, 化疗是主要治疗手段之一, 其目的是延长生存期, 减少痛苦和改善生存质

量。DCF 方案为治疗进展期胃癌常用化疗方案, 但是很多患者难以耐受顺铂所引起的胃肠道反应和肾功能损害, 另外对于接受过顺铂方案化疗的复治患者可能对顺铂产生耐药。奥沙利铂 (Oxaliplatin, LOHP) 作为二氯二氨环己烷铂 (DACH) 铂化合物, 它在治疗剂量内毒性较轻, 且和顺铂和卡铂没有交叉耐药。本研究目的在于观察和比较 DOF 方案与 DCF 方案治疗进展期胃癌的疗效和毒副作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院于 2009 年 1 月~2011 年 6 月收治的 75 例进展期胃癌初治患者,均经病理学和/或细胞学证实。其中男 44 例,女 31 例,年龄 40~70 岁,中位年龄 54 岁;病理分型:高分化腺癌 16 例,中分化腺癌 20 例,低分化腺癌 18 例,黏液腺癌 14 例,印戒细胞癌 7 例。所有患者按国际 TNM 分期均为Ⅲ~Ⅳ期。治疗前 B 超、CT 检查等证实均有客观可测量病灶。所有患者 ECOG 评分 PS≤2 分;预期生存期>3 月。随机分为两组,两组资料各项指标经卡方检验无差异性($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

DOF 组:多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注第 1 天,奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注第 1 天,氟脲嘧啶 500 mg/m² 静脉滴注第 1~5 天,21 天一周期。DCF 组:多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注第 1 天,顺铂 25 mg/m² 静脉滴注第 1~3 天,氟脲嘧啶 500 mg/m² 静脉滴注第 1~5 天,21 天一周期。化疗前均给予 5-HT3 受体拮抗剂(昂丹司琼)防止呕吐。多西他赛化疗前的预处理为化疗前半小时开始静脉滴注西米替丁 0.4 g,同时静脉推注地塞米松 10 mg,肌肉注射非那根 25 mg。化疗后给予集落刺激因子预防白细胞下降。

表 1 DOF 和 DCF 方案对进展期胃癌患者疗效的比较(例,%)

Table 1 Comparison of advanced gastric cancer treatment effect of two groups(n , %)

组别	n	CR	PR	NC	PD	CR + PR
DOF 组	35	2(5.71)	14(40.00)	7(20.00)	11(31.43)	16(45.71)
DCF 组	35	1(2.86)	14(40.00)	6(17.14)	14(40.00)	15(42.86)

2.2 两组毒副反应的比较

DOF 组共完成 125 个周期化疗,平均每位患者完成 3.6 个周期,DCF 组共完成 112 个周期化疗,平均每位患者完成 3.2 个周期,由表 2 可见,两组的主要毒性反应是骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾毒性、神经毒性等。两组骨髓抑制差异无统计学意义($P>0.05$),DCF 组胃肠道反应,肝肾毒性较 DOF 组明显($P<0.05$),周围神经毒性 DOF 组较 DCF 组明显($P<0.05$)。

3 讨论

胃癌发病率及死亡率高,发现时多已为中晚期,

1.3 评价标准

至少完成两周期化疗才可评价疗效。疗效按 WHO 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),有效率(RR)按 CR + PR 计算。无进展时间为开始化疗至出现肿瘤进展的时间。毒副反应按 WHO 急性及亚急性毒性标准分为 0~Ⅳ级。

1.4 统计学处理

数据统计分析软件采用 SPSS10.0,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组疗效的比较

75 例进展期胃癌患者中,DOF 组 37 例,DCF 组 38 例。DOF 组有 2 例失访,DCF 组中 1 例患者在一周期化疗后出现Ⅳ度胃肠道反应退出化疗,2 例失访,故可评价疗效患者 DOF 组 35 例,DCF 组 35 例。从表 1 可见,DOF 组总有效率 45.71% (16/35),DCF 组总有效率 42.86% (15/35),两组比较差异无显著性($P>0.05$)。中位生存期 DOF 组为 9.5 月,DCF 组 9.7 月,两组比较差异无显著性($P>0.05$),中位无进展时间 DOF 组为 5.6 月,DCF 组 5.8 月,两组比较差异无显著性($P>0.05$)。

且确诊时约 40% 患者已为进展期(1 年生存率<5%~15%),根治术后复发转移率高达 40%~60%,目前尚未建立进展期胃癌的标准治疗方案^[3]。晚期胃癌患者预后差,仅行支持治疗的患者中位生存期约 3~5 月^[4],1 年生存率约 8%^[5],化疗为其主要的治疗手段。传统的化疗方案主要以氟脲嘧啶或顺铂为基础组成,有效率低,毒副作用大。近年来,随着一些新药如紫杉类和草酸铂的出现,在胃癌治疗中取得了可喜进展。

多西他赛是一种半合成的紫杉烷类抗肿瘤药,主要通过阻断细胞微管解聚及正常重组,使细胞不能进行正常的有丝分裂而停止在 G2/M 期,从而发

表 2 两组患者的毒性反应比较(例,%)

Table 2 Toxic contrast of two groups(*n*,%)

毒性反应	DOF 组(化疗周期数 125 个)		DCF 组(化疗周期数 112 个)		<i>P</i> 值
	I + II (%)	III + IV (%)	I + II (%)	III + IV (%)	
白细胞下降	31 + 15(36.8)	6 + 0(4.8)	28 + 12(35.7)	11 + 0(9.8)	>0.05
血小板下降	29 + 11(32.0)	6 + 2(6.4)	28 + 10(33.9)	5 + 2(6.3)	>0.05
红细胞下降	30 + 14(35.2)	4 + 1(4.0)	30 + 12(37.5)	3 + 2(4.5)	>0.05
恶心呕吐	22 + 14(28.8)	1 + 0(0.8)	40 + 18(51.8)	9 + 1(8.9)	<0.05
肾功能损害	3 + 0(2.4)	0	9 + 6(13.4)	2 + 0(1.8)	<0.05
肝功能损害	9 + 2(8.8)	1 + 0(0.8)	15 + 7(19.6)	3 + 0(2.8)	<0.05
周围神经毒性	44 + 35(63.2)	6 + 1(5.6)	18 + 7(22.3)	1 + 0(0.9)	<0.05
口腔黏膜炎	10 + 11(16.8)	4 + 1(4.0)	8 + 10(16.1)	3 + 1(3.6)	>0.05
腹泻	9 + 7(12.8)	3 + 0(2.4)	7 + 7(12.5)	2 + 0(1.8)	>0.05

挥抗肿瘤作用。多西他赛比紫杉醇有更强的微管亲和力和更长的细胞内作用时间,因此抗肿瘤作用更强。研究表明多西他赛单药治疗胃癌有效率为 17%~24%^[6]。许多含有该药的联合方案用来治疗晚期胃癌取得了较好疗效。Van 等^[7]目前进行的Ⅲ期胃癌临床研究,含有多西他赛的 DCF 化疗方案(多西他赛联合顺铂、氟尿嘧啶)明显提高了晚期胃癌的患者疗效和生存,已推荐用于晚期胃癌的一线治疗。顺铂的疗效与剂量强度呈正相关,但肾毒性和胃肠道反应限制了其剂量的进一步提高。第三代铂类药物奥沙利铂没有顺铂的肾毒性和胃肠道反应,进入体内后 48 h 内从肾脏以原形排出 40%~50%,对肝功能无影响^[8],联合用药安全范围广,其剂量限制性毒性为急性暂时性感觉迟钝和蓄积性外周神经毒性,与顺铂的药代动力学特点有明显差别,顺铂的 DNA 结合动力学特点呈两室模型,分布相需 15 min,清除相结合需 4~8 h,而草酸铂则在 15 min 内完成全部 DNA 结合,有更强的细胞毒作用,与顺铂及卡铂无交叉耐药性,顺铂失败者用草酸铂仍有效,且与 5-FU 具有协同作用^[9]。

张晓东等^[10]报道了 DOF 方案治疗晚期胃癌患者有效率 47.36%,中位生存期 11.2 月,中位无进展时间 5.9 月。有 3 例出现Ⅳ度白细胞细胞减少外,非血液学毒性主要为周围神经毒性。本研究中,DOF 组有效率 45.71%,中位生存期 9.5 月,中位无进展时间 5.6 月;主要毒性反应为骨髓抑制和神经毒性,骨髓抑制经治疗后可恢复,神经毒性较轻并可逆,与文献报道相似。

V325 试验比较了顺铂和氟尿嘧啶加或不加多西他赛方案一线治疗晚期胃癌的疗效,结果显示有效率为 37%和 25%,中位无疾病进展时间为 5.6 月

和 3.7 月,中位生存时间分别为 9.2 月和 8.6 月。毒性反应主要为胃肠道反应、骨髓抑制以及肾毒性,经支持对症处理后可恢复^[7]。本研究中,DCF 组有效率 42.86%,中位生存期 9.7 月,中位无进展时间 5.8 月;毒性反应主要为胃肠道反应、骨髓抑制、肾毒性等与文献报道相近。

本研究结果提示:DCF 方案是晚期胃癌化疗常用方案,但其严重的胃肠道反应、骨髓抑制限制了其临床应用。本研究发现,DOF 方案和 DCF 方案是治疗晚期胃癌较为有效的方案,两方案的疗效相似,中位无进展时间和中位生存时间相近。两方案的骨髓抑制毒性相似,DOF 组的周围神经毒性明显,主要表现为Ⅰ~Ⅱ度的神经炎,程度较轻,均为可逆性,且两周后症状即可减轻。DCF 组的胃肠道反应和肝肾毒性较明显。DOF 方案较 DCF 方案能更好耐受。两方案治疗晚期胃癌均有一定疗效,对于年龄偏大和器官功能减退者选择 DOF 方案可能会更安全。

参考文献:

[1] Van Cutsem E. The treatment of advanced gastric cancer, new findings on the taxanes[J]. Oncologist, 2004, 9(2): 9-15.

[2] 孙秀娣,牧人,周有尚,等. 中国胃癌死亡率 20 年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 4-8.

[3] Sastre J, Garcia Saenz JA, Diaz Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(2): 204-213.

[4] Takiuchi H, Goto M, Kawabe S, et al. Second-line chemotherapy in gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2005, 32(1): 19-23.

(下转第 599 页)

(上接第 596 页)

- [5] Gasretto L, sousaand PLR, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric;a meta-analysis[J]. Brazilian J Med Bio Res, 2006, 39(4):431-440.
- [6] 赵帆,王琦,张迦维,等. 以多西紫杉醇为主的方案治疗晚期胃癌 33 例临床观察[J]. 中国医学研究与临床, 2008, 8(6):22-24.
- [7] Van Custem E, Moiseyenko VM, 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]. J Clin Oncol, 2006, 24(31):4991-4997.

- [8] Doroshow JH, Synold TW, Gandara D, et al. Pharmacology of oxaliplatin in solid tumor patients with hepatic dysfunction a preliminary report of the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [J]. Semin Oncol, 2003, 30(14)(Suppl 152):14-19.
- [9] 秦叔逵, 龚新雷. 晚期胃癌化疗现状和新进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(9):641-652.
- [10] 张晓东, 陆俊国, 姚卫东, 等. DOF 与 DCF 方案治疗进展期胃癌的临床对照观察[J]. 临床医学实践, 2008, 1(12):957-960.