

• 论著 •

外周穿刺中心静脉导管在胃肠癌 FOLFOX6 化学治疗方案中的临床应用

余细球 刘锦涛 杨建荣 陈小青 颜小娟

摘要:目的 探讨外周穿刺中心静脉导管(PICC)在胃肠癌 FOLFOX6 化学治疗方案中的临床应用。观察其疗效和不良反应。方法 59例胃肠癌行 FOLFOX6 方案化学治疗患者,采用经外周静脉中心静脉置管(PICC)结合便携式化学治疗泵给药。方案为:奥沙利铂 100 mg/m² 静脉点滴 2 h,第1天;亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉点滴 2 h,第1天;5-氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/m² 静推,第1天;后以 5-FU 2.4 g/m²,入化学治疗泵持续静脉输注 46 h,每2周重复。结果 全组有效率 49.2%(29/59),完全缓解 10例、部分缓解 19例、稳定 17例、疾病进展 13例。不良反应主要是外周神经炎、胃肠道反应、骨髓抑制,所有反应在停止治疗后恢复。平均 PICC 置管时间为 62 d;其中 10.2%出现静脉炎,3.4%出现导管堵塞,6.8%出现导管移位,未出现严重相关并发症。结论 胃肠癌患者采用经 PICC 管结合化学治疗泵 FOLFOX6 方案化学治疗,不仅提高化学治疗效果,降低不良反应,同时提高患者生活质量,值得临床推广。

关键词:胃肠癌;FOLFOX6 方案;外周穿刺中心静脉导管

Clinical experience of FOLFOX6 regimen in gastrointestinal cancer with PICC line YU Xi-qiu, LIU Jin-tao, YANG Jian-rong, et al. Department of oncology, Luohu Hospital, Shenzhen, Guangdong(518001), China

Abstract:Objective To evaluate the efficacy and side effect of FOLFOX6 regimen in gastrointestinal cancer when it is given with PICC line(Peripherally Inserted Central Catheter). **Methods** 59 patients with gastrointestinal cancer were treated by FOLFOX6 regimen. FOLFOX6 regimen consisted of 2-hour infusion of oxaliplatin (100 mg/m²) and 2-hour infusion of leucovorin (CF)(400 mg/m²) on the first day, followed by 5-fluorouracil (5-FU) bolus(400 mg/m²) on the first day and 46-hour infusion (2.4 g/m²) used by chemotherapy pump. And all chemotherapy drug were given through PICC. FOLFOX6 regimen was repeated at 2-week intervals. The clinical efficacy and adverse events were evaluated. **Results** The overall response rate (OR) was 49.2%(29/59), with 10 complete responses (CR), 19 partial responses (PR), 17 stable diseases (SD) and 13 progressive diseases (PD). Peripheral neuritis, gastrointestinal reaction, and myelosuppression were major adverse events. All adverse events recovered after treatment. The median PICC dwell time was 62 days. Phlebitis developed in 10.2%, thrombotic events occurred in 3.4% and line shifted in 6.8% of PICC. **Conclusion** FOLFOX6 regimen can be used in treating gastrointestinal cancer with PICC line for its efficacy and less toxicity and improved Quality of life(QOL) of these patients. It can be popularized.

Key words: Gastrointestinal cancer; FOLFOX6 regimen; Peripherally inserted central catheter

化学治疗是治疗胃肠癌的重要手段。5-氟尿嘧啶(5-FU)药物是经典的代谢类肿瘤化学治疗药,是胃肠癌化学治疗的首选药物。以 5-FU 为主治疗胃肠癌的化疗方案有很多,目前 FOLFOX6 成为治疗胃肠道恶性肿瘤常用治疗方案之一^[1]。但因其治疗疗程长,周期短,需要化学治疗次数多,不良反应大而困扰医患人员。近年来,本院利用外周穿刺中心静脉导管(PICC)结合便携式微量化学治疗泵应用于胃肠癌 FOLFOX6 的化学治疗,克服了以上缺陷,保证了化疗效果,减少了药物不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005年1月至2008年6月,对59例诊断为胃肠癌采用 FOLFOX6 方案化学治疗。全部病例均经病理组织学确诊。其中胃癌 27例,结肠癌 13例,直肠癌 19例。男性 39例,女性 20例;年龄 27~74岁,中位年龄 43岁;低分化腺癌 21例,中分化腺癌 29例,印细胞癌 9例;TNM 分期均为Ⅲ~Ⅳ期,Karnofsky 评分 70分。其中 37例患者系经外科手术治疗后转入我科行化学治疗。其余患者均未经过手术及放射、化学治疗。

1.2 化学治疗方案

59例均为 FOLFOX6 方案,2次为一疗程,共

作者单位:518001 深圳市罗湖区人民医院肿瘤内科

通信作者:刘锦涛,Email:bill-liu118@163.com

化学治疗 6 个疗程。即草酸铂 100 mg/m²加入 5% 葡萄糖溶液 250 ml 中静滴 2h, 第 1 天; 甲酰四氢叶酸(leucovorin, CF)400 mg/m²加入 5% 葡萄糖溶液 250 ml 中静滴 2h, 第 1 天; 后用氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)400 mg/m²静脉推注, 继以 5-FU 2.4 g/m²入化学治疗泵持续静脉滴注 46 h。以上患者均使用 PICC 管建立化学治疗静脉通路(美国贝朗公司生产, 长约 65 cm, 管腔直径 1 cm)。持续静脉滴注泵采用美国百特公司(Baxter)的便携式输液泵(5 ml/h)。以上方案每两周重复一次。每次化学治疗前行血常规、肝肾功能、心电图、肿瘤标记物(CA199、CA125、AFP、CEA)检查。同时行 X 线摄片证实 PICC 管位置正确才予以化学治疗, 每次记录化学治疗反应, 如治疗过程中患者疾病出现进展、Ⅳ度毒性或完成 12 次治疗则终止治疗或更改方案。

1.3 疗效及毒性评价标准

按照 WHO 统一评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 进展(PD), 有效率为 CR+PR。肿瘤进展时间(TTP)指化学治疗开始到肿瘤出现进展的时间。生存期为治疗开始至死亡时间。不良反应按照美国 NCI(CTC)标准评价, 分为 0~Ⅳ度。其中神经不良反应按草酸铂

Levi 专用感觉神经毒性分级标准评定为 0~Ⅳ级。

2 结果

2.1 临床疗效

59 例患者应用 PICC 置管完成 478 次 FOLFOX6 化学治疗, 化学治疗周期 2~12 个。全组病例均可参加疗效评价。其中 CR 10 例, PR 19 例, SD 17 例, PD 13 例, 总有效率 49.2%(29/59)。随访 59 例患者, 总结时, 18 例死亡, 41 例仍存活, 中位 TTP 为 7.2 个月, MST (中位生存期)10.5 个月(见表 1)。

表 1 59 例胃肠癌 FOLFOX6 化学治疗的疗效

病种	例数	CR	PR	SD	PD	有效率% (CR+PR)
结肠癌	13	3	3	4	3	46.5
直肠癌	19	2	7	5	5	47.4
胃癌	27	5	9	8	5	51.9
总计	59	10	19	17	13	49.2

2.2 不良反应

本组病例主要不良反应有胃肠道反应、骨髓抑制、神经感觉异常等, 但多表现为 I~Ⅱ度, 停药后可恢复。(见表 2)。

表 2 59 例胃肠癌 478 个周期 FOLFOX6 化学治疗的不良反应

不良反应	0	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅲ+Ⅳ发生率%
恶心、呕吐	127	204	106	30	11	8.6
白细胞下降	148	192	105	24	9	6.9
血色素下降	141	181	118	31	7	7.9
血小板下降	142	166	112	16	8	5.0
肝功能异常	206	218	54	0	0	0
外周神经毒性	152	188	124	13	1	2.9
脱发	216	188	74	0	0	0
口腔炎	223	182	73	0	0	0

2.3 PICC 置管不良反应

59 例患者中 53 例一次插管成功, 一次成功率达 89.8%, 留置时间 5~180 d, 平均置管时间为 62 d; 其中 6 例(10.2%)出现静脉炎, 2 例(3.4%)出现导管堵塞, 4 例(6.8%)出现导管移位, 未出现其它严重相关并发症。

3 讨论

FOLFOX 化学治疗方案是大肠癌主要化学治疗方案之一, 有报道奥沙利铂的加入, 可使大肠癌患者复发危险度降低 23%^[2]。近年来, 欧美、日本等多方报道 FOLFOX6 治疗中晚期胃癌, 在临床应用同样取得了良好疗效^[3]。

奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后的第三代铂类广谱抗癌药, 是一种突破性的、独特的铂类化合物, 主要通过 1,2-二氨环己烷基团活化后迅速与 DNA 鸟嘌呤 T 位氮原子反应形成铂-DNA 复合物, 阻止 DNA 的复制和转录, 抑制肿瘤细胞的增殖而发挥抗癌作用^[4]。此外, 奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶具有明显的协同作用且无交叉耐药性。Maindault-Goebel^[5]认为 FOLFOX6 应作为对 5-FU 耐药的大肠癌的第一线治疗方案。

亚叶酸钙(CF)是 5-FU 增效剂, 与 5-FU 合用可增加其抗癌活性, 由奥沙利铂、5-FU、亚叶酸钙组成的 FOLFOX6 方案理论上可增强抗肿瘤作用。

但该方案治疗疗程长(6个月),化学治疗周期短(2周),化学治疗次数多(12次),5-FU剂量大,采用传统浅静脉施行该化学治疗,患者不良反应大,不能耐受,较易引起局部静脉炎,多次静脉穿刺使患者较为痛苦。PICC置管经外周浅静脉直接进入上腔静脉,可降低化学治疗药物造成的局部组织疼痛、坏死、静脉炎等。该管在体内可留置6个月~1年,置管后的患者生活习惯基本不会受到影响,可减少因反复静脉穿刺给患者带来的痛苦^[6]。我们也发现利用PICC置管结合便携式化学治疗泵FOLFOX6治疗胃肠癌取得了理想疗效。5-FU是一依赖性抗代谢药,主要作用于S期细胞,其半衰期很短,仅15~20min。一般认为5-FU持续输注能长时间维持有效血药浓度,可以持续作用于更多的S期肿瘤细胞,疗效提高,且不良反应较轻。利用化学治疗泵可有效长时间(48h)控制5-FU恒定的血药浓度,而普通输液器无法达到这点,从而保证了抗肿瘤效果。

FOLFOX6方案的主要不良反应为一般化学治疗反应如胃肠道反应、骨髓抑制以及奥沙利铂的不良反应,即神经毒性,表现为对冷刺激敏感、手脚麻木等。本组病例化学治疗不良反应主要表现为骨髓抑制、胃肠反应以及神经毒性,多表现为1~2级,采用对应措施如化学治疗前给予有效的止吐剂恩丹西酮等,伴有骨髓抑制反应时,予以升白细胞、血小板等药物,避免刺激外周神经异常避免接触冷物等。3~4级不良反应主要有8.6%胃肠道反应,(6.9%白细胞下降,7.9%血色素下降,5.0%血小板下降)19.8%骨髓抑制,2.9%外周神经异常。停止化学治疗采取适当治疗后均可恢复,未出现治疗相关死亡。有1例因奥沙利铂所致Ⅳ级外周神经感觉异常而放弃治疗。

PICC置管是一项无菌要求严格、技术性强的操作,置管成功后的护理尤为重要,建立PICC置管操作护理流程表及观察记录表,严密观察记录术后反应,及时处理各种置管并发症。本组病例6例

(10.2%)出现静脉炎,2例(3.4%)出现导管堵塞,1例置管穿刺成功后出现阵发性室上速,X线检查发现导管插入过深至右心房,立即予以可达龙150mg+NS20ml静推,5min后转为窦性心率。并予以X线下拔出PICC管至正常位置。4例(6.8%)出现导管移位于颈静脉,均予以拔管。未出现其它严重相关并发症。

总之,PICC置管与微型便携式化学治疗泵结合是肿瘤治疗中一种新的给药方法,PICC管提供一条方便、快捷、安全的输液途径,化学治疗泵可控制化学治疗药物输入速度,在化学治疗期间保持恒定的血药浓度,提高疗效。将二者结合运用到胃肠癌FOLFOX6化学治疗方案中,通过全程周密的护理,使患者在治疗期间,减少痛苦,提高药物疗效,以达到最佳的治疗效果。

参考文献

- 1 Wilke HJ, Van Cutsem E. Current treatments and future perspectives in colorectal and gastric cancer. *Ann Oncol*, 2003, 14; ii49-55.
- 2 Andre T, Tournigand C, Achille E, et al. Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results. *Bull Cancer*, 2006, 93: S5-9.
- 3 Cavanna L, Artioli F, Codignola C, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol*, 2006, 29: 371-375.
- 4 Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen MH, et al. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. *Oncologist*, 2004, 9: 8-12.
- 5 Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer*, 1999, 35: 1338-1342.
- 6 Philpot P, Griffiths V. The peripherally inserted central catheter. *Nurs Stand*, 2003, 17: 39-46.

(收稿日期:2008-06-02)

(本文编辑:周骏)