

希罗达加奥沙利铂治疗晚期贲门癌46例

顾军, 王玉生, 王梅, 李咏梅, 王雅杰

顾军, 王玉生, 中国人民解放军第123医院肿瘤科 安徽省蚌埠市 233015

王梅, 李咏梅, 王雅杰, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院肿瘤科 上海市 200433

作者贡献分布: 此研究由顾军、王梅及李咏梅设计; 随访及数据库建立由顾军与王玉生完成; 数据统计由顾军、李咏梅及王雅杰完成; 本论文写作由顾军、王玉生及王梅完成。

通讯作者: 顾军, 233015, 安徽省蚌埠市燕山路1052号, 中国人民解放军第123医院肿瘤科. mingji999@sina.com
电话: 0552-4973809

收稿日期: 2008-07-08 修回日期: 2008-09-11

接受日期: 2008-09-17 在线出版日期: 2008-10-28

Treatment of gastric cardia cancer with capecitabine and oxaliplatin: an analysis of 46 cases

Jun Gu, Yu-Sheng Wang, Mei Wang, Yong-Mei Li, Ya-Jie Wang

Jun Gu, Yu-Sheng Wang, Department of Oncology, Chinese PLA 123 Hospital, Bengbu 233015, China

Mei Wang, Yong-Mei Li, Ya-Jie Wang, Department of Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Gu Jun, Department of Oncology, Chinese PLA 123 Hospital, 1052 Yanshan Road, Bengbu 233015, Anhui Province, China. mingji999@sina.com

Received: 2008-07-08 Revised: 2008-09-11

Accepted: 2008-09-17 Published online: 2008-10-28

Abstract

AIM: To investigate efficacy of capecitabine in combination with oxaliplatin in treating advanced gastric cardia cancer.

METHODS: Forty-six patients with histologically or cytologically confirmed advanced gastric cardia cancer were retrospectively analyzed. Eastern Cooperative Oncology Group performance statuses of 0, 1 and 2 were 11, 21 and 14 cases, respectively. All had adequate organ function. All of the patients were prescribed oxaliplatin 130 mg/m² intravenously on day 1 and capecitabine 1000 mg/m² orally twice a day, on days 1-14 of a 21-day cycle. The response rate (RR), time to progression (TTP) and overall survival (OS) of patients were analyzed.

RESULTS: The tumor response rate was 45.7%

(95% CI: 39.1% to 60.9%), including 4 cases of complete response (8.7%) and 17 cases of partial response (37.0%), respectively. Mean time to tumor progression was 9 months (95% CI: 5.2-12.8), and average survival time was 15 months (95% CI: 7.6-22.4). To date, there had been 34 deaths all irrelevant to chemotherapy. Notable grade 3 events from the entire cohort included nausea/vomiting (2 patients), diarrhea (2 patients), peripheral sensory neuropathy (2 patients), hand and foot syndrome (2 patients) and neutropenia (2 patients).

CONCLUSION: First-line treatment of oxaliplatin in combination with capecitabine for advanced adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and for gastric cardia cancer is effective. This regimen yields an acceptable toxicity profile and merits further study.

Key Words: Chemotherapy; Cardia cancer; Advanced; Oral therapy; Response rate

Gu J, Wang YS, Wang M, Li YM, Wang YJ. Treatment of gastric cardia cancer with capecitabine and oxaliplatin: an analysis of 46 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(30): 3443-3447

摘要

目的: 初步探索该联合方案一线治疗晚期贲门癌的效果。

方法: 收集经组织学或细胞学证实的贲门癌患者46例, ECOG PS为0、1、2的患者分别有11、21、14例。所有患者器官功能正常, 给予Oxaliplatin 130 mg/m², iv, 第1天, Capecitabine 1000 mg/m², 口服, 每天2次, 第1-14天, 21 d为一周期, 分析患者有效率(RR)、疾病进展时间(TTP)、总生存时间(OS)和不良反应。

结果: 46例患者RR为45.7%(95% CI: 39.1%-60.9%), 包括CR 4例(8.7%), PR 17例(37.0%), TTP为9 mo(95% CI: 5.2-12.8), OS为15 mo(95% CI: 7.6-22.4)。目前有34例患者死亡, 无化疗相关死亡。3度不良反应包括恶性

■背景资料

贲门癌在西方和东方人群发生率均明显上升, 由于其淋巴引流及静脉回流双向性, 早期症状不明显, 早期诊断困难, 恶性程度相当高, 晚期患者5年生存率仅5%-8%。目前研究探索手术及放疗的文献比较多, 但晚期姑息性化疗特别是第三代化疗方案的研究还比较少, 因而寻找一种姑息治疗晚期贲门癌的方法成为急迫的任务。

■同行评议者

张军, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

■研发前沿

贲门癌的定义虽然存在争议,但国内和国外逐渐趋向一致,有关早期诊断、改进手术方式以改善预后、及术后放化疗联合、化疗与分子靶向治疗,晚期患者的姑息治疗正在成为研究热点。

/呕吐2例、腹泻2例、外周感觉神经症状2例,手足综合征和中性粒细胞缺乏各2例。

结论:XELOX联合方案一线治疗晚期食管腺癌、食管胃连接处癌和胃贲门癌有效,其毒副反应可以耐受。

关键词:化学治疗;贲门癌;晚期;口服药物治疗;反应率

顾军,王玉生,王梅,李咏梅,王雅杰.希罗达加奥沙利铂治疗晚期贲门癌46例.世界华人消化杂志 2008; 16(30): 3443-3447
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3443.asp>

0 引言

贲门癌定义尚存在诸多争议,目前广泛采纳的是Siewert *et al*^[1]1998年提出的分级系统,定义为食管解剖贲门近端和远端5 cm内起源的恶性肿瘤,分为三型: I型食管远端肠型不典型增生起源的腺癌,浸润食管胃连接上方; II型起源于贲门上皮的肿瘤; III型为解剖贲门下方,浸润连接处及食管下端。西方人群中发生率高,但近年我国的发病率亦明显上升。由于其特殊的解剖部位,淋巴引流及静脉回流双向性,早期诊断困难,而成为难治性恶性肿瘤之一。据文献报道,单纯手术治疗的3年生存率30%-35%,而新辅助化疗或/和放疗可将5年生存率提高到31%-36%,晚期患者则仅5%-8%^[2]。寻找一种姑息治疗晚期贲门癌的方法成为急迫的任务。

研究已经证明化疗能改善贲门癌患者生存质量及预后,但以前的方案均为以5-FU为主的第一代方案^[2,4]。第三代药物Oxaliplatin和Capecitabine(XELOX)联合方案在胃肠道肿瘤的辅助治疗、新辅助治疗及姑息治疗中取得良好效果,在贲门癌的治疗中也取得一定效果^[3]。为探索XELOX方案在中国人群中的效率,用XELOX方案一线治疗46例晚期贲门癌患者,观察其反应率,生存率, TTP(time-to-progression: 到疾病进展时间)及不良反应。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-11/2007-02收集本院及上海长海医院肿瘤科46例患者,年龄38-75(中位年龄62)岁,男35例,女11例,均经组织学或细胞学证实的贲门癌,分型: I型13例, II型16例, III型17例, UICC分期III期19例, IV期27例,其中5例有手术指征患者因患者及家属坚决拒绝手术而接受化疗,27例有转移灶患者均为单器官或部位的转移,

ECOG PS状态 ≤ 2 ,有可测量的病灶,预期生存期超过3 mo,尚可口服药物,所有患者均签署知情同意书和化疗同意书。所有患者化疗前未进行任何治疗,治疗前1 wk内中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^3$,血小板 $\geq 100 \times 10^3$,血清肌酐 ≤ 1.5 g/L,肌酐清除率 ≥ 60 mL/min,总胆红素及直胆红素在正常范围,AST及ALT $\leq 3 \times$ ULN(Upper Limit of Normal: 正常值上限),碱性磷酸酶 $\leq 2 \times$ ULN;同时,测定治疗前外周血LDH和治疗后LDH,作为治疗有效性的替代生物学指标。常规进行上腹部增强CT扫描,评估贲门肿瘤大小和肝脏、贲门周围淋巴结、纵膈淋巴结及脾门、腹腔动脉周围淋巴结。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案: 46例患者均采用XELOX 3 wk方案,具体用法为Oxaliplatin(艾恒,连云港恒瑞制药) 130 mg/m² IV第1天, Capecitabine(希罗达,上海罗氏分装)1000 mg/m², po, 2次/d, 第1-14天, 21 d重复,按照艾恒和希罗达说明书调整剂量。

1.2.2 疗效评价标准: 每两周期评价一次疗效,疗效评价按照RECIST标准, PR为病灶直径缩小 $\geq 30\%$ 至少4 wk, PD为肿瘤直径增大 $\geq 20\%$ 。每个患者至少治疗两个周期, CR者巩固化疗两周期后停药, PR及SD病例治疗4-8周期后停药观察,进展时改用其他治疗方案及方法;记录化疗反应, TTP, 不良反应及生存期,由于病例数少,未能设立对照组,以国内及国外文献报道反应率及生存期为对照,或Meta分析报道生存期为对照^[2,4]。

1.2.3 随访: 每周期化疗前全面复查血常规、肝功能、肝酶谱、肾功能、电解质、LDH等,每两周期复查上腹部增强CT,测量并记录肿瘤直径变化,部分患者复查胃镜,并活检病理证实反应性。详细记录不良反应,其分类和分级标准按照NCI-CTC v2.0(The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)。定期电话随访患者至死亡或随访截止日期2007-08,失访患者记入死亡事件。生存期为开始化疗至死亡或随访截止日期。

统计学处理 记录所有患者临床特征及治疗情况,随访指标,录入SPSS11.5数据表,应用SPSS11.5软件包进行统计分析,生存率分析及生存曲线用Kaplan-Meier法。检验显著性水准: $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 客观反应 全部患者均可评价疗效。46例患者

■相关报道

第三代以氟尿嘧啶和铂类为主的化疗方案中, Jatoi *et al*进行了XELOX方案治疗晚期贲门癌的II期临床研究,但总体有效率比较低,毒副反应大于先前或之后的报道。

表 1 46例晚期贲门癌患者临床特征

	n	反应情况								χ^2	P
		完全缓解		部分缓解		疾病稳定		疾病进展			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
性别											
男	35	3	8.6	11	31.4	16	45.7	5	14.3	−0.348	0.802
女	11	1	9.1	6	54.5	1	9.1	3	27.3		
分期											
Ⅲ期	19	2	10.5	2	10.5	13	68.4	2	10.5	−0.430	0.651
Ⅳ期	27	2	7.4	15	55.6	4	14.8	6	22.2		
分型											
Ⅰ型	13	1	7.7	8	61.5	4	30.8	0	0	3.472	0.175
Ⅱ型	16	3	18.8	5	31.3	3	18.8	5	31.3		
Ⅲ型	17	0	0	4	23.5	10	58.8	3	17.6		
ECOG体力状况											
0分	11	1	9.1	6	54.5	3	27.3	1	9.1	0.855	0.675
1分	21	3	14.3	9	42.9	4	19.0	5	23.8		
2分	14	0	0	2	14.3	10	71.4	2	14.3		
转移部位											
无	19	2	10.5	2	10.5	13	68.4	2	10.5	2.438	0.549
淋巴结	12	2	16.7	6	50.0	0	0	4	33.3		
肝	13	0	0	8	61.5	4	30.8	1	7.7		
其他	2	0	0	1	50.0	0	0	1	50.0		
症状											
无		4	26.7	2	13.3	7	46.7	2	13.3	−0.140	0.872
有		0	0	15	48.4	10	32.3	6	19.4		
LDH											
<1.5×	29	1	3.4	9	31.0	14	48.3	5	17.2	−0.560	0.590
≥1.5×	17	3	17.6	8	47.1	3	17.6	3	17.6		
AST											
<1.5×	32	4	12.5	11	34.4	9	28.1	8	25.0	−0.822	0.421
≥1.5×	14	0	0	6	42.9	8	57.1	0	0		
ALT											
<1.5×	37	2	5.4	15	40.5	15	40.5	5	13.5	−0.370	0.665
≥1.5×	9	2	22.2	2	22.2	2	22.2	3	33.3		
化疗周期数											
≤3	11	0	0	2	20.0	2	20.0	6	60.0	−1.890	0.071
>3	35	4	11.1	15	41.7	15	41.7	2	5.6		

■创新盘点
本文研究了XELOX方案在中国人群中的有效率和毒性,总体化疗反应率Jatoi等^[1]为高,毒性反应相当低,耐受性良好,且较常规方案如ECF、IFL或FOLFOX方案应用方便,患者依从性好。

总共化疗216周期,中位4周期(范围2-8),4例化疗2周期评价后因故终止治疗或改用其他治疗.全部患者可以评估疗效,CR 4例(8.7%),包括1例多发性肝转移和1例区域外淋巴结转移患者;PR 17例(37.0%),SD 17例(37.0%)和8例PD(17.4%),RR为45.7%(95%CI: 39.1-60.9%),有效病例平均化疗5周期(范围3-8).临床特征及反应情况详见表1.至随访截止日期,死亡34例,中位随访18.3 mo(范围10.2-26.5),中位TTP 9 mo(95%CI 5.2-12.8),中位OS为15 mo(95%CI: 7.6-22.4),两年生存率36.36%(图1).

2.2 不良反应 XELOX方案主要的不良反应有骨髓抑制、消化道症状、乏力虚弱综合征、手足综合征和外周神经症状等.全组患者出现221例次不良反应,主要是I-II度,有8例Ⅲ度不良反应,分别为恶心、呕吐、腹泻、中性粒细胞缺乏和手足综合征各2例,2例外周神经症状,停药或延迟用药后均恢复至0-I度,两例因中性粒细胞缺乏和手足综合征推迟用药,Ⅲ度外周神经症状患者分别在治疗4周和7周期后停止化疗;2例在化疗3周期后出现Ⅲ度手足综合征,后续化疗周期希罗达改为825 mg/m²,每天2次,继续化疗

■应用要点

XELOX作为一线方案治疗晚期贲门癌有效率高,中位生存期达15 mo,毒性反应较低,给药方便,无侵入性,可以门诊应用或在无静脉持续化疗条件的单位应用,患者顺应性好,值得进一步随机、对照研究。

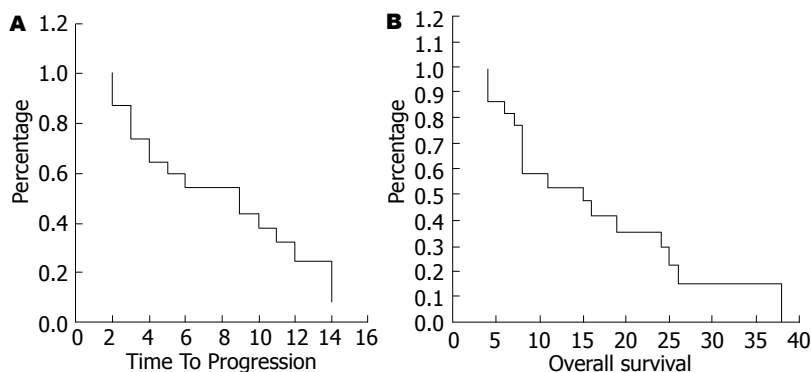


图1 一线治疗患者生存曲线。

A: 无进展生存曲线; B: 总生存曲线。

表2 46例患者毒性反应发生情况 (NCI-CTC v20)

	0度		I度		II度		III度	
	n	%	n	%	n	%	n	%
呕吐	17	37.0	21	45.7	6	13.0	2	4.3
恶心	26	56.5	16	34.8	4	8.7	0	0
乏力/虚弱	20	43.5	22	47.8	4	8.7	0	0
中性粒细胞缺乏	27	58.7	15	32.6	2	4.3	2	4.3
外周神经症状	23	50.0	21	45.7	2	4.3	0	0
厌食	25	54.3	21	45.7	0	0	0	0
腹泻	30	65.2	12	26.1	2	4.3	2	4.3
手足综合症	19	41.3	21	45.7	4	8.7	2	4.3

3周期,未再出现III度手足综合症,获得PR。虚弱和厌食经积极支持治疗,均获得缓解,无治疗中断或延迟。4例患者因经济或其他原因停止治疗,无因化疗毒性不能耐受而停药病例,无治疗相关死亡。毒性反应发生情况见表2。

3 讨论

新药物的发展促进了晚期消化系统肿瘤的治疗进步。最近的III期临床研究表明, Oxaliplatin与Capecitabine二药或三药联合方案,在转移性结直肠癌及晚期胃食管癌的一线化疗中,取得不低于公认一线方案如FOLFOX4和ECF的疗效,且毒付反应相对低。Capecitabine取代5-FU/CF是由于其特殊的药物活化途径,其口服经肠道吸收后在肝内经羧酸酯酶(CE)代谢成5'-DFCR,随后在胞苷脱氨酶(CyD)的作用下在肝内和肿瘤部位形成5'-DFUR,最后由胸苷磷酸化酶将5'-DFUR转变为5-FU,起药物靶向和模拟微灌注作用,二氢嘧啶脱氢酶(DPD)将5-FU代谢排出。Real-2研究中,包括53例晚期贲门癌患者在内的239例患者,EOX方案比ECF方案总生存期延长(HR 0.8, $P = 0.02$),而严重付反应除腹泻和手足综合症轻度增加外,其余副反应都显著降低。因而在NCCN最新胃癌指南中明确提出可用Capecitabine替代

5-FU/CF, Oxaliplatin替代顺铂^[5-7]。

贲门癌位于食管下端和胃近端,以手术治疗为主。有报道术前放疗加化疗能显著延长总生存期,但不能根治性切除的病例预后相当恶劣。一项Meta分析发现^[6],贲门癌一线化疗及新辅助治疗的有效率在31%-65%之间,CR率在0%-9%,生存期从6.5-23.6 mo。Jatoi *et al*^[3]在晚期贲门癌中应用XELOX方案,有效率仅33%,中位TTP 6.4 mo,国内有报道用草酸铂+FU/LV治疗晚期贲门癌,有效率为53.3%,尚有其他侵入性治疗方法如动脉介入灌注化疗、光动力治疗等,有效率在45%-50%之间。

本研究通过回顾性分析46例患者, XELOX方案有效率45.7%, 4例达完全缓解,中位TTP及中位生存期也比Jatoi *et al*报道的高,与多数文献报道相似,考虑本组患者均为初治患者,有部分不愿手术的III期患者,疾病的分期相对较早,体能状态相对较好,无交叉耐药存在;另一方面,卡培他滨的活化及副反应与TP及DPD酶相关,研究认为TP/DPD活性比率 ≥ 1.9 ,其有效率、总生存期显著高,而副反应轻微^[8-9];而Jatoi *et al*^[3]的II期研究中,不良反应较大,有4例出现治疗相关的死亡,而本研究46例患者总不良反应发生221例次,主要为I-II度,III度不良反应包括

恶心(呕吐)、腹泻、中性粒细胞缺乏和手足综合征各2例, 2例出现外周神经症状, 毒性反应均可耐受, 无治疗相关死亡。考虑这种差异是否与种族遗传差异和(或)卡培他滨活化有关的TP酶及5-FU代谢的限速酶DPD的单核苷酸多态性相关, 值得进一步研究^[10]。

有研究认为LDH水平升高预示高的生长比率, 肿瘤血管生成, 大块、快速生长的肿瘤促使HIF- α 分泌, 上调VEGF和LDH, 从而可以用LDH作为预示肿瘤低氧的替代指标^[11-12]。LDH高的患者治疗反应好, 但本组LDH升高的患者并未显示出化疗有效或生存期延长的趋势。

46例患者总不良反应发生221例次, 主要为I-II度, III度不良反应包括恶心/呕吐、腹泻、中性粒细胞缺乏和手足综合征各1例, 2例出现外周神经症状, 毒性反应均可耐受, 无治疗相关死亡, 但有4例因经济或其他原因停止治疗, 对治疗结果有一定影响。

总之, XELOX作为一线方案治疗晚期贲门癌有效率较高, 中位生存期达15 mo, 毒性反应可以耐受, 给药方便, 无侵入性, 可以门诊化疗, 患者顺应性好, 值得进一步行随机、对照研究。

4 参考文献

- 1 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459
- 2 Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-930
- 3 Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, Nikcevich DA, Alberts SR, Knost JA, Fitch TR, Rowland KM Jr. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 29-34
- 4 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20
- 5 Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, Ward C, Iveson T, Nicolson M, Hickish T, Hill M, Oates J. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-1983
- 6 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46
- 7 Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figuer A, Grossmann J, Sawada N, Schöffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-2091
- 8 Koizumi W, Hyodo I, Sakamoto J, Terashima M, Ichikura T, Yamamura YY, Kondo K, Takiuchi H, Higashino M, Okayasu I. Response to capecitabine according to thymidine phosphorylase (TP) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression profiles in gastric cancer (GC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 304
- 9 Nishina T, Hyodo I, Miyaike J, Inaba T, Suzuki S, Shiratori Y. The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 5'-deoxy-5-fluorouridine. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1566-1571
- 10 Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Blievernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2131-2138
- 11 Major P, Trarbach T, Lenz H, Kerr D, Pendergrass K, Douillard J, Chen B, Laurent D, Jacques C, Van Cutsem E. A meta-analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III studies in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK/ZK to determine clinical benefit on progression-free survival (PFS) in high LDH pts. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 153S
- 12 Jost LM, Gschwind HP, Jalava T, Wang Y, Guenther C, Souppart C, Rottmann A, Denner K, Waldmeier F, Gross G, Masson E, Laurent D. Metabolism and disposition of vatalanib (PTK787/ZK-222584) in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1817-1828

■同行评价

本研究结合临床治疗难题开展对比研究, 设计合理, 统计方法得当, 结果可信, 具有较好的临床参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕