

奥沙利铂联合卡培他滨一线治疗晚期转移性胃癌的临床疗效观察

董宁宁,王明玉,张 琮,刘志芳

Oxaliplatin in Combination with Capecitabine as First-line Chemotherapy for Patients with Metastatic Gastric Cancer

DONG Ning-ning, WANG Ming-yu, ZHANG Qiong, LIU Zhi-fang

Department of Internal Medicine, Shandong Tumor Hospital and Institute, Ji'nan 250117, China

Corresponding Author: WANG Ming-yu, E-mail: lmwmy@163.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of oxaliplatin in combination with capecitabine as first-line chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer. **Methods** Twenty-seven chemotherapy-naïve patients with metastatic gastric cancer participated in the study. They received oxaliplatin 130 mg/m² as 2-hour intravenous infusion on day 1 and oral capecitabine 2 000 mg/m² divided into two daily doses on days 1~14 every 21 days (XELOX regimen). Maximum 8 cycles were given. **Results** Twenty-seven patients completed 124 cycles of chemotherapy with a median number of five cycles. All patients could be evaluated for efficacy. The response rate was 44.5% (95% confidence interval: 25.8%~63.2%), with 12 partial responses (44.5%), 8 stable diseases (29.6%), and 7 progression diseases (25.9%). At 9.2 months mean follow-up, median time to progression and overall survival were 5.0 (95% confidence interval: 2.6~7.4) and 9.7 months (95% confidence interval: 6.5~12.9) respectively. Common adverse events included bone marrow suppression, peripheral neuropathy, diarrhea, nausea/vomiting and hand-foot syndrome. There was no treatment-related death. **Conclusion** XELOX regimen is active and well-tolerated as first-line chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Oxaliplatin; Capecitabine; First-line chemotherapy; Metastasis

摘 要:目的 探讨奥沙利铂联合卡培他滨作为一线方案治疗晚期转移性胃癌的疗效和安全性。**方法** 27例既往未接受过化疗的晚期转移性胃癌患者采用奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)化疗:奥沙利铂130 mg/m²,静脉滴注2小时,d1;卡培他滨2 000 mg/m²,分2次口服,d1~14,21天为一周期。患者最多接受8个周期化疗。**结果** 27例患者共接受124个周期化疗,中位化疗周期数为5个。所有患者均可评价疗效,其中部分缓解12例(44.5%),稳定8例(29.6%),进展7例(25.9%);客观有效率44.5%(95%可信区间:25.8%~63.2%)。平均随访9.2月,中位疾病进展时间5.0月(95%可信区间:2.6~7.4月),中位生存时间9.7月(95%可信区间:6.5~12.9月)。常见不良反应有骨髓抑制、外周神经毒性、胃肠道反应、手足综合征等,无治疗相关性死亡。**结论** XELOX方案一线治疗晚期转移性胃癌疗效显著,耐受性良好。

关键词: 胃肿瘤;奥沙利铂;卡培他滨;一线化疗;转移

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2009)12-1057-03

0 引言

晚期转移性胃癌患者应采用以化疗为主的综合治疗,目前尚缺乏“金标准”规范方案可循。临床上通常采用以5-氟尿嘧啶和(或)顺铂为基础的数种药物联合化疗。卡培他滨(capecitabine, CAP)与5-

氟尿嘧啶/亚叶酸钙有同等疗效,奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)作为第三代铂类抗癌药物对胃癌有肯定的治疗价值。国内外均有研究报道奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)治疗胃癌疗效显著,耐受性良好^[1-3]。本研究回顾性分析采用XELOX方案一线治疗27例晚期转移性胃癌患者的情况,旨在探讨XELOX方案一线治疗晚期转移性胃癌的疗效和安全性。

收稿日期:2008-09-26;修回日期:2008-12-04
作者单位:250117 济南,山东省肿瘤防治研究院内一科
通信作者:王明玉, E-mail: lmwmy@163.com
作者简介:董宁宁(1983-),女,硕士,主要从事肿瘤化疗研究

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集山东省肿瘤防治研究院 2004 年 1 月~2006 年 12 月收治的经组织病理学或细胞学证实的晚期转移性胃癌患者 27 例,其中男 18 例,女 9 例;年龄 37~72 岁,中位年龄 56 岁;病理类型为中分化腺癌 5 例,低分化腺癌 11 例,黏液腺癌 7 例,印戒细胞癌 4 例;转移部位包括淋巴结转移 21 例,肝转移 13 例,腹膜转移 11 例,肺转移 5 例,胰腺转移 3 例,骨转移 2 例;21 例患者有≥2 个部位转移。入选标准:(1)所有患者均有病理组织学或细胞学诊断,出现远处转移,失去手术指征;(2)有明确的观察指标,可经 CT 或 MRI 检测病灶大小;(3)Karnofsky 评分≥70 分,预计生存期≥3 个月;(4)既往未用过化疗;(5)允许既往用过放疗;(6)正常的骨髓储备和肝肾功能;(7)没有第二原发肿瘤。

1.2 化疗方案 采用 XELOX 方案:奥沙利铂(艾恒,江苏恒瑞制药有限公司生产)130 mg/m²,加入 5%葡萄糖注射液 500 ml,静脉滴注 2 h, d1;卡培他滨(希罗达,上海罗氏制药有限公司生产)2 000 mg/m²,分早晚两次口服, d1~14;每 21 天为一周期。患者最多接受 8 个周期化疗。应用奥沙利铂前 30 min 常规应用 5-HT₃拮抗剂。全组患者不预防性应用粒细胞集落因子,出现Ⅱ度以上的白细胞减少时,可以使用粒细胞集落刺激因子。入组前均签署化疗知情同意书,疾病进展、患者拒绝或出现不可耐受的不良反应时退出。

1.3 评价标准 每个周期开始前均进行体检及血常规、血生化检查。所有可测量病灶均有化疗前的基线测量,以后每 2 个周期进行影像学检查测量。疗效评价按 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)标准分为完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。不良反应按照美国癌症研究所(NCI)化疗毒性分级标准(CTC)进行观察和判断,分为 0~Ⅳ级。疾病进展时间(time to progression, TTP)指从化疗开始至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算),总生存(overall survival, OS)时间指从化疗开始至死亡或末次随诊时间,仍生存病例计算至随访截止日期。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 10.0 软件进行数据分析,TTP 和 OS 曲线采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析获得。

2 结果

2.1 临床疗效 27 例晚期转移性胃癌患者共接受

124 个周期化疗,中位化疗周期数为 5 个(范围 1~8 个周期)。所有患者均可评价疗效,其中 PR12 例(44.5%),SD8 例(29.6%),PD7 例(25.9%),客观有效率(CR + PR)44.5%(95%可信区间:25.8%~63.2%),临床获益率(CR + PR + SD)74.1%(95%可信区间:57.6%~90.6%)。平均随访 9.2 月,中位疾病进展时间 5.0 月(95%可信区间:2.6~7.4 月),中位生存时间 9.7 月(95%可信区间:6.5~12.9 月)。至随访结束,仍有 2 例患者存活。TTP 和 OS 曲线见图 1、2。

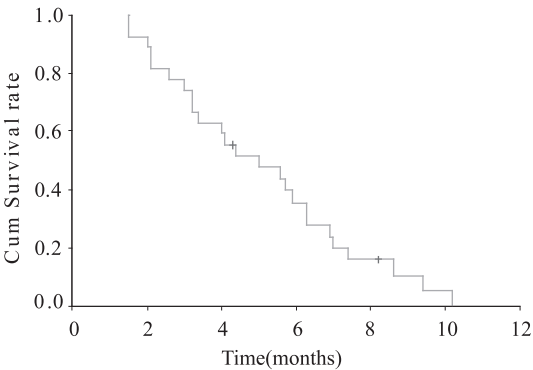


图 1 疾病进展时间(n=27)
Figure 1 Time to disease progression curve(n=27)

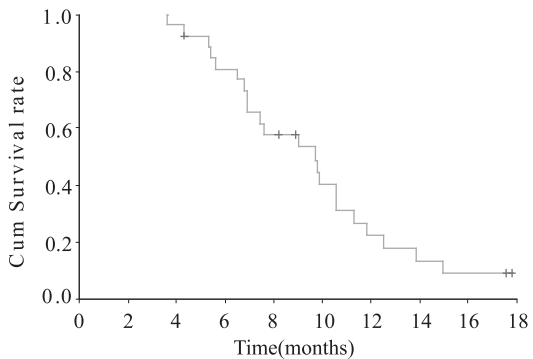


图 2 总生存时间曲线(n=27)
Figure 2 Overall Survival time curve(n=27)

2.2 不良反应 本方案不良反应轻微,主要不良反应有骨髓抑制、外周神经毒性、消化道反应、手足综合征,多为Ⅰ/Ⅱ度,Ⅲ/Ⅳ度不良反应少见,经对症处理后好转,无治疗相关性死亡。6 例患者(22.2%)应用粒细胞集落刺激因子,中性粒细胞缺少性发热见于 2 例患者(7.4%)。1 例患者(3.7%)因Ⅲ度血小板减低应用白介素-11。所有患者均未应用红细胞生成素或输血。主要不良反应见表 1。

3 讨论

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,也是对化疗比较敏感的肿瘤之一,与最佳支持治疗相比,

表 1 不良反应发生情况 (n = 27)
Table 1 Incidence of adverse events (n = 27)

Adverse Events	Incidence			
	Grade 1, n (%)	Grade 2, n (%)	Grade 3, n (%)	Grade 4, n (%)
Hematologic				
Anemia	11(40. 7)	2(7. 4)	0	0
Neutropenia	7(25. 9)	4(14. 8)	2(7. 4)	0
Thrombocytopenia	2(7. 4)	2(7. 4)	1(3. 7)	0
Nonhematologic				
Peripheral neuropathy	9(33. 3)	7(25. 9)	0	0
Diarrhea	6(22. 2)	6(22. 2)	1(3. 7)	0
Nausea/vomiting	8(29. 6)	3(11. 1)	0	0
Hand-foot syndrome	5(18. 5)	4(14. 8)	0	0
Stomatitis	4(14. 8)	2(7. 4)	0	0
Abnormal liver function	2(7. 4)	2(7. 4)	0	0

规范化疗可以缓解患者临床症状,延长生存期,并提高生活质量。目前胃癌的化疗方案尚无金标准。铂类和 5-氟尿嘧啶是胃癌常用的化疗药物。

奥沙利铂为第三代铂类抗癌药,与其他铂类药物作用相同,均以 DNA 为靶作用部位,铂原子与 DNA 形成交叉联结,阻断其复制和转录;与 5-氟尿嘧啶联合应用具有协同作用。体内外实验均表明,奥沙利铂具有与顺铂不同的广谱抗肿瘤活性,与顺铂和卡铂无交叉耐药性。奥沙利铂的不良反应轻,消化道毒性比顺铂轻,骨髓抑制较卡铂轻微,无耳毒性、肾毒性,无需水化,主要不良反应为外周感觉异常并随着累积剂量增加而加重^[4]。

卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类药物,国际多中心的临床试验证实,在结肠癌的治疗中卡培他滨的疗效与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙相当,但毒性更小^[5-6],目前已在美国和欧洲作为晚期结、直肠癌的一线化疗药物,而且还扩展到胃癌、胰腺癌、胆管癌和非小细胞肺癌等其他领域,在与其他药物联合应用时取得良好效果。

国外研究表明奥沙利铂和卡培他滨分别有望取代顺铂和 5-氟尿嘧啶用于胃癌的一线治疗^[7]。国内亦有研究显示,奥沙利铂联合卡培他滨治疗胃癌有一定的疗效作用,不良反应可以耐受^[3]。我们采用XELOX 方案一线治疗晚期转移性胃癌患者 27 例,客观有效率 44.5% (95% 可信区间: 25.8% ~ 63.2%),平均随访9.2月,中位疾病进展时间5.0月 (95%可信区间:2.6~7.4月),中位生存时间9.7月 (95%可信区间: 6.5 ~ 12.9月),与文献报道相似^[1-2]。本方案不良反应较轻微,Ⅲ/Ⅳ度不良反应少见。奥沙利铂和卡培他滨均有神经毒性,本组外周神经毒性(59.2%) 虽均为可逆性,但对老年人应谨慎使用。我们在应用 XELOX 方案化疗期间,

当白细胞<3.0×10⁹/L 时给予粒细胞集落刺激因子支持治疗,因此本研究中的中性粒细胞减少的发生率较低,Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少仅占7.4%。本研究结果显示,XELOX 方案一线治疗晚期转移性胃癌疗效较好,不良反应患者可以耐受,值得进一步扩大病例数进行观察。

参考文献:

[1] Park YH, Lee JL, Ryoo BY, et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61(4):623-629.

[2] Park YH, Kim BS, Ryoo BY, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 94(7):959-963.

[3] 孙清,毛永杰,赵伟,等. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的随机对照临床研究[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(11):729-730.

[4] Zaniboni A, Meriqqi F. The emerging role of oxaliplatin in the treatment of gastric cancer[J]. J Chemother, 2005, 17(6): 656-662.

[5] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12): 2006-2012.

[6] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27):4217-4223.

[7] Sumpter K, Harper - Wynne C, Cunningham D, et al. 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 [J]. Br J Cancer, 2005, 92(11):1976-1983.