

# 长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食管癌的临床观察

黄 勇,秦叔達,何泽明,钱 军

Clinical Observation of Nedaplatin Combined with Vinorelbine in Treating Advanced Esophageal Carcinoma

HUANG Yong, QIN Shu-kui, HE Ze-ming, QIAN Jun

Department of Oncology, 81 Hospital of PLA Cancer Center, Nanjing 210002, China

**Abstract :Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of nedaplatin combined with vinorelbine in Treating Advanced Esophageal Carcinoma. **Methods** Thirty-five patients with Advanced Esophageal Carcinoma were treated with nedaplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  on days 1 and vinorelbine  $25 \text{ mg/m}^2$  on days 1 and 5 delivered by venous injection. The regimen was repeated more than 2 cycles. WHO criteria were used to evaluation. **Results** Gross efficiency rate was 37.1% with 1 cases CR and 12 cases PR. The median TTP was 5.1 months. Toxic effects can be controlled. **Conclusion** Nedaplatin combined with vinorelbine in Treating Advanced Esophageal Carcinoma had better effective and less toxic effects.

**Key words :**Vinorelbine; Nedaplatin; Advanced Esophageal Carcinoma; Treatment

**摘要:**目的 观察长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食管癌的有效性及安全性。方法 全组共 35 例,其中男性 22 例,女性 13 例;年龄 39~77 岁,中位年龄 53 岁,鳞癌 29 例,腺癌 6 例;初治 8 例,复治 27 例,复治患者均应用过一个及以上化疗方案,入组后给予长春瑞滨注射液  $25 \text{ mg/m}^2$ ,加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 中,快速静脉滴注半小时,第 1、5 天;奈达铂注射液  $80 \text{ mg/m}^2$ ,加入 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 中,缓慢静脉滴注 2 小时,第 1 天。每 4 周重复。2 周期后按 WHO 标准评价近期疗效和毒性反应。结果 全组共接受了 137 周期治疗,每例 1~6 周期,平均 3.8 周期,均可评价疗效及毒副作用。获得 1 例 CR(2.9%),12 例 PR(34.3%)。初治或复治、分期、病理类型对近期疗效均无影响。常见毒性反应为骨髓抑制。结论 长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食道癌有较好的确切疗效,并且毒性反应可以控制,值得临床推广使用。

**关键词:**长春瑞滨;奈达铂;晚期食管癌;治疗

中图分类号:R730.53; R735.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)10-0734-03

## 0 引言

我国是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家之一,经过半个世纪左右的摸索和研究,食管癌的药物治疗水平大大提高。尤其是新药的出现,如紫杉类、奈达铂以及长春瑞滨等化疗药物的临床应用,为中晚期食管癌提供了更多化疗药及方案组合的选择,有效避免了交叉耐药。我们于 1999 年 4 月~2008 年 2 月间,应用长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食管癌共 35 例,取得较好疗效,现报告如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

全组共 35 例,其中男性 22 例,女性 13 例;年龄

39~77 岁,中位年龄 53 岁;全部病例均有病理组织学和(或)细胞学诊断依据,其中鳞癌 29 例,腺癌 6 例。初治患者 8 例,复治患者 27 例,其中复治患者均曾经应用过一个或者多个化疗方案,包括 TP(紫杉醇、顺铂)、TF(紫杉醇、氟尿嘧啶)、DP(多西紫杉醇、顺铂)、DF(多西紫杉醇、氟尿嘧啶)及 PF(顺铂、氟尿嘧啶)等方案,但是未应用过长春瑞滨和奈达铂方案,且末次化疗时间距本次治疗时间超过 4 周;均无铂类药物过敏史。所有病例均有影像学上可测量的肿瘤病灶,螺旋 CT 扫描病灶直径 1 cm,其中肝转移 15 例,肺转移 9 例,锁骨上淋巴结转移 8 例,纵膈淋巴结转移 7 例,局部复发 5 例,腹腔淋巴结转移 3 例,骨转移 2 例。按 WHO 的 TNM 分期: A 期 14 例,B 期 11 例,C 期 10 例。肝肾功能均正常,Karnofsky(KPS)评分 60,预计生存期 3 个月。患者均知情同意,自愿入组接受治疗。

### 1.2 用药方法及剂量

收稿日期:2008-06-19;修回日期:2008-07-15  
作者单位:210002 南京,八一医院全军肿瘤中心内科  
作者简介:黄勇(1971-),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤及晚期肿瘤姑息治疗

长春瑞滨注射液  $25 \text{ mg/m}^2$ ,加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 中,快速静脉滴注 0.5 h,第 1、5 天;奈达铂注射液,80  $\text{mg/m}^2$ ,加入 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 中,缓慢静脉滴注 2 h,第 1 天。每 4 周重复,化疗前常规给予 5-HT<sub>3</sub>受体阻断剂镇吐治疗。

### 1.3 疗效和毒性反应评价

治疗前、后检查血清肿瘤标志物(CEA 等)、心电图、胸部、上腹部螺旋 CT;每周复查血常规、肝肾功能。对于治疗到达 2 个周期或以上者,按照 1981 年 WHO 标准评价近期客观疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR 为有效(RR);毒性反应亦按照 WHO 标准,分为 0~4 度。

## 2 结果

全组 35 例患者共接受了 137 个周期治疗,每例 1~6 周期,平均 3.8 周期,均可评价疗效及毒副作用。

### 2.1 近期疗效

全组 1 例 CR(2.9%),12 例 PR(34.3%),16 例 SD(45.7%),6 例 PD(17.1%),有效率(RR)为 37.1%(13/35)。初治或复治、分期、病理类型对近期疗效均无影响,见表 1。

### 2.2 疾病进展时间(TTP)

随访 4~18 月,全组病例的疾病进展时间(TTP)为 1~12 月,中位 TTP 5.1 月,初治组中位 TTP 为 6.2 月,复治组 4.4 月。其中,CR 病例在化疗 4 周期后达到 CR,TTP 长达 12 月。

### 2.3 毒性反应

常见毒性反应为骨髓抑制,主要是白细胞减少,发生率 65.7%,其中 3 度为 14.3%,及时应用 G-CSF 治疗后均能恢复正常,没有 1 例因此而推迟或减少治疗用药,血红蛋白、血小板的 3 度下降更低。非血液系统毒性反应最常见为恶心呕吐,发生率

48.6%,但是未出现严重(3、4 度)恶心呕吐,对症处理或治疗结束后均能缓解;其他还有周围神经炎、脱发、皮肤反应等不适主诉,均较轻微、短暂,见表 2。

## 3 讨论

长春瑞滨(vinorelbine,VNB)是新一代长春碱类抗肿瘤药物,广泛应用于非小细胞肺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等多种实体瘤。早在 1996 年,欧洲学者 Conroy T 等<sup>[1]</sup>开始将 VNB 试用于治疗转移性食管癌,单药客观有效率为 7%,中位无进展生存时间(PFS)1.9 月,中位总生存时间(OS)7.8 月。20 多年间,以 VNB 为基础的联合化疗、放疗方案相继涌现,使得转移性食管癌的疗效明显提高。其中较常见的联合方案是 VNB 联合顺铂(PDD)。据 Conroy T 等<sup>[2]</sup>报道,VNB 联合 PDD 治疗转移性食管癌,33.8% 病例获得 PR,中位 PFS 3.6 月。由于 PF 方案(顺铂联合氟尿嘧啶)是食管癌根治术后辅助化疗、转移性食管癌姑息治疗的标准方案,病情进展意味着顺铂耐药,而 VNB 联合非铂类药物方案一定程度上避免了耐药。Morroni M 等<sup>[3]</sup>应用 VNB 联合博来霉素、氨甲喋呤二线治疗食管鳞癌,获得 PR 病例达 12.7%,SD 病例 50%,中位 PFS 6.47 月;Airolodi M<sup>[4]</sup>联合 VNB 与多西他赛治疗复发食管鳞癌,总有效率(RR)为 60%,其中 CR 15%(3/20),PR 45%(9/20),中位 OS 10.5 月。但是,有关 VNB 联合第 2、3 代铂类药物的方案研究尚不多见。

奈达铂(Nedaplatin,NDP)是第 2 代有机铂类抗癌药物,化学名为:顺式-乙醇酸-二氨合铂,是日本盐野义制药公司开发的新一代铂类注射制剂,其作用机制是进入细胞后,导致甘醇酸脂基上的一活性氧与铂之间的键断裂,并与水结合,导致离子型物质形成,断裂的甘醇酸脂配基变得不稳定并被释

表 1 长春瑞滨联合奈达铂治疗食管癌的疗效[例(%)]

Tab 1 Therapeutic effect of nedaplatin combined with vinorelbine in Treating Advanced Esophageal Carcinoma [n(%)]

Characteristic	n	CR	PR	SD	PD	RR
Number of treatment	Initial treatment	8	1(12.5)	3(37.5)	4(50.0)	1(13.7)
	Retreatment	27	0	9(33.3)	12(44.4)	5(17.2)
Pathology	Squamous cell carcinoma	29	1(3.5)	10(34.5)	13(44.8)	5(17.2)
	Adenocarcinoma	6	0	2(33.3)	3(50.0)	1(13.7)
Clinical Staging	A	14	1(7.1)	4(28.6)	7(50.0)	2(14.3)
	B	11	0	5(45.5)	5(45.5)	1(9.1)
		10	0	3(30.0)	4(36.4)	3(30.0)

**表 2 长春瑞滨联合奈达铂治疗食管癌的毒副反应[例(%)]**

**Tab 2 Adverse reaction of nedaplatin combined with vinorelbine in Treating Advanced Esophageal Carcinoma[n(%)]**

Adverse reaction				
Leukopenia	8 (22.9)	10 (28.6)	5 (14.3)	0
Anemia	5 (14.3)	3 (8.6)	1 (2.9)	0
Thrombocytopenia	4 (11.4)	4 (11.4)	2 (5.7)	0
Hepatic insufficiency	3 (8.6)	0	0	0
Renal insufficiency	2 (5.7)	0	0	0
Nausea and vomiting	10 (28.6)	7 (20.0)	0	0
Neurotoxicity	4 (11.4)	0	0	0
Phlebitis	5 (14.3)	0	0	0
Baldness	6 (17.1)	4 (11.4)	0	0
Skin reaction	2 (5.7)	1 (2.9)	0	0

放,产生多种离子型物质,与 DNA 结合,并抑制 DNA 复制,从而产生抗癌活性,其溶出浓度大约是 PDD 的 10 倍<sup>[5]</sup>。有人报道 NDP 单药治疗食管癌的有效率竟达 51.7% (15/29)<sup>[6]</sup>。INABA H 等<sup>[7]</sup>研究认为,NDP 治疗食管癌比 PDD 更有效,而且胃肠道毒性更低。徐瑞华等<sup>[8]</sup>进行的 NDP(批准文号:2000XL0208)的Ⅲ期临床研究显示联合 5-Fu 治疗食管癌的有效率为 32.1% (9/28),而 PDD 联合 5-Fu 则为 22.7% (5/22),两者差异有统计学意义 ( $P = 0.017$ )。NDP 与 PDD 之间的交叉耐药性与恶性肿瘤的类型有关<sup>[9]</sup>,有Ⅲ期临床研究表明,食管癌的患者,两者不存在交叉耐药<sup>[10]</sup>。

为此,我们联合 VNP 和 NDP(简称为 NN 方案)治疗中晚期食管癌 35 例,总的 RR 接近 40%,与文献报道类似。本组中绝大部分为复治病例,曾先后应用顺铂、氟尿嘧啶、紫杉醇以及多西紫杉醇等药物所组常规方案多线化疗,治疗上无常规有效药物或方案可用。耐药后改用本方案,仍然有三分之一的病例有效,接近一半病例病情稳定,取得较突出的疗效;初治病例有效率似乎更高,且有 1 例 CR。其余的分层分析表明:NN 方案对鳞癌、腺癌或不同分期食管癌均有效,且有效率相似。由于分层后各组病例数较少,组间病例数差距较大,需要扩大病例数、更严格的试验设计进一步证实。

本组绝大部分病例的毒性反应温和,主要是骨髓抑制、恶心呕吐等,患者能耐受,对症处理后,不影

响用药。

综上所述,长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食道癌有较好疗效,能克服常规化疗药物耐药性;大多数情况下毒性反应温和,是治疗中晚期食道癌的又一选择,值得临床试用。

### 参考文献:

- [1] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase I trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group[J]. Clin Oncol, 1996, 14(1): 164-170.
- [2] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival[J]. Ann Oncol, 2002, 13(5): 721-729.
- [3] Moroni M, Giannetta L, Gelosa G, et al. Second-line chemotherapy with bleomycin, methotrexate, and vinorelbine (BMV) for patients with squamous cell carcinoma of the head, neck and esophagus (SCC-HN & E) pretreated with a cisplatin-containing regimen: a phase II study[J]. J Chemother, 2003, 15(4): 394-399.
- [4] Airolidi M, Cortesina G, Giordano C, et al. Docetaxel and vinorelbine: an effective regimen in recurrent squamous cell esophageal carcinoma[J]. Med Oncol, 2003, 20(1): 19-24.
- [5] Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 42(3): 317-325.
- [6] Taguchi T, Wakui A, Nabeya K, et al. A phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-S, for gastrointestinal cancers. 254-S Gastrointestinal Cancer Study Group [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1992, 19(4): 483-488.
- [7] Inaba H, Tsuda T, Miyazaki A, et al. Clinical study of the combination of small amount of nedaplatin (CDGP)/5-Fu with radiation for the treatment of esophageal cancer[J]. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2002, 99(10): 1191-1196.
- [8] 徐瑞华,史艳侠,管忠震,等.国产奈达铂治疗食管癌的Ⅲ期临床试验报告[J].癌症,2006,25(12):1565-1568.
- [9] Kobayashi H, Takemura Y, Miyachi H, et al. Antitumor activities of new platinum compounds, DWA2114R, NK121 and 254-S, against human leukemia cells sensitive or resistant to cisplatin[J]. Invest New Drugs, 1991, 9(4): 313-319.
- [10] Yoshioka T, Gamoh M, Shineha R, et al. A new combination chemotherapy with cis-diammine-glycolatoplatinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for advanced esophageal cancers[J]. Intern Med, 1999, 38(11): 844-848.

[编辑:贺文;校对:马福元]