

长春瑞滨联合奈达铂治疗中晚期食管癌的 临床观察

黄 勇,秦叔逵,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 mg/m² on days 1 and vinorelbine 25 mg/m² on days 1 and 5 delivered by venous injection. The regimen was repeated more than 2 cycles. WHO crieerias 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一个以上化疗方案,入组后给予长春瑞滨注射液 25 mg/m²,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 mg/m²,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,食管癌的药物化疗水平大大提高。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 mg/m²,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 mg/m²,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-HT₃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 ~ 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 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 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(、 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^[1]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^[2]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、转移性食管癌姑息化疗的标准方案,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。Moroni M 等^[3]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;Airoldi M^[4]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,导致甘醇酸脂培养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		<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR
Number of treatment	Initial treatment	8	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (13.7)	4 (50.0)
	Retreatment	27	0	9 (33.3)	12 (44.4)	5 (17.2)	9 (33.3)
Pathology	Squamous cell carcinoma	29	1 (3.5)	10 (34.5)	13 (44.8)	5 (17.2)	11 (38.0)
	Adenocarcinoma	6	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (13.7)	2 (33.3)
Clinical Staging	A	14	1 (7.1)	4 (28.6)	7 (50.0)	2 (14.3)	5 (35.7)
	B	11	0	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (9.1)	5 (45.5)
		10	0	3 (30.0)	4 (36.4)	3 (30.0)	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 vomitting	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^[5]。有人报道 NDP 单药治疗食管癌的有效率竟达 51.7 % (15/29)^[6]。INABA H 等^[7]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^[8]进行的 NDP(批准文号:2000XL0208)的 I 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^[9],有 I 期临床研究表明,食管癌的患者,两者不存在交叉耐药^[10]。

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 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 Ocol, 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 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 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 I 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-glycolato platinum (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]