

• 临床应用 •

草酸铂联合卡培他滨一线化疗后卡培他滨维持治疗晚期胃癌

潘战和^① 苏安^① 王馨^① 蔡清清^② 高岩^② 卜庆^③ 吕霞^①

摘要 目的:探讨晚期胃癌草酸铂/卡培他滨一线化疗后继续卡培他滨维持化疗的疗效与不良反应。方法:62例初治晚期胃癌患者,采用草酸铂/卡培他滨化疗;最多6个周期化疗后疗效评价无疾病进展的患者中,32例进行卡培他滨维持化疗(2 000 mg/m²/d, d1~14, 21 d重复),维持化疗持续到疾病进展或出现不能耐受毒性为止。结果:62例患者共接受315个周期初始化疗,均可评价疗效,总有效率51.6%。初始化疗后49例疗效评价无疾病进展,其中17例随访观察,32例继续卡培他滨维持化疗。维持化疗组总有效率和疾病控制率分别为28.1%、78.1%,均好于随访观察组(总有效率和疾病控制率分别为0、47.1%, $P<0.05$)。维持化疗组中位疾病进展时间7.9个月,较对照观察组5.7个月延长($P<0.05$),中位生存时间分别为14.9个月和13.4个月($P>0.05$)。主要不良反应有恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、手足综合征等,经对症治疗后均好转,无治疗相关死亡。结论:草酸铂/卡培他滨一线化疗后卡培他滨维持治疗晚期胃癌可增加有效率、延长疾病进展时间,并有延长总生存期的趋势,值得进一步研究。

关键词 胃癌 卡培他滨 维持化疗 疗效 不良反应

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.20.024

Clinical Observation of Oxaliplatin plus Capecitabine with Subsequent Capecitabine Maintenance Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer

Zhanhe PAN¹, An SU¹, Xin WANG¹, Qingqing CAI², Yan GAO², Qing BU³, Xia LU¹

Correspondence to: An SU; E-mail: xmzszl@163.com

¹Department of Oncology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, China

²Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

³Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000, China

Abstract Objective: This study aimed to investigate the curative effect and safety of capecitabine maintenance chemotherapy after the first-line oxaliplatin/capecitabine chemotherapy for patients with advanced gastric cancer (AGC). **Methods:** A total of 62 chemotherapy-naïve AGC patients were enrolled into this study. They received 2 h of intravenous infusion of oxaliplatin (130 mg/m²) on day 1, and an oral administration of capecitabine (2 000 mg/m²) given in two daily doses on days 1–14 (XELOX regimen). The therapeutic regimen was repeated every 21 days. A maximum six-cycle dosage was given. A total of 49 patients who responded to the therapy were assigned to either the group with capecitabine maintenance chemotherapy (G1; 2 000 mg/m² given in two daily doses on days 1–14) or with clinical observation (G2). Among the 49 patients, 32 were in G1 and 17 patients were in G2. The maintenance therapy continued until disease progression or intolerable toxicity. **Results:** A total of 315 cycles of the chemotherapy were completed in 62 AGC patients, with a median of five cycles per patient. All patients were evaluated for the therapeutic efficacy. The response rate (RR) was 51.6% in the patients. Among the 49 patients who responded to the XELOX regimen, 32 received capecitabine maintenance chemotherapy. The RR and disease control rate were 28.1% and 78.1% in G1, and 0% and 47.1% in G2, respectively ($P<0.05$). At a median follow-up of 17 months, the median time to progression was longer in G1 (7.9 months) than in G2 (5.7 months) ($P<0.05$). The median overall survival time was 14.9 and 13.4 months in G1 and G2, respectively ($P>0.05$). The most common adverse events included nausea/vomiting, diarrhea, myelosuppression, and hand-foot syndrome. **Conclusion:** Capecitabine maintenance chemotherapy can benefit the RR and median time to progression, but not the overall survival time in AGC patients who respond to oxaliplatin/capecitabine induction chemotherapy. However, further evaluation of the efficacy of capecitabine maintenance chemotherapy is needed.

Keywords Gastric cancer; Capecitabine; Maintenance chemotherapy; Therapeutic efficacy; Adverse effects

晚期胃癌采用以化疗为主的综合治疗,国内外研究显示,草酸铂/卡培他滨一线治疗晚期胃癌疗效显著^[1-4],但如何进一步提高疗效改善预后仍是今后重要的研究方向。根据 Goldie 和 Coldman 假说^[4]和

Day 模型^[5],应用一种具有治疗活性的单药进行维持化疗,有可能提高疾病进展时间和总生存期。卡培他滨是治疗晚期胃癌的有效药物,不良反应较少,口服给药,应用方便,作为维持治疗有潜在的应用价

作者单位:①厦门大学附属中山医院肿瘤科(福建省厦门市361004);②中山大学附属肿瘤医院化疗科;③桂林医学院附属医院肿瘤科

通信作者:苏安 xmzszl@163.com

值。本研究评价草酸铂/卡培他滨一线化疗后使用卡培他滨维持治疗晚期胃癌的疗效与不良反应,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

全组 62 例患者,均经组织病理学证实的晚期胃腺癌(包括食管胃结合部癌),其中男性 33 例,女性 29 例;年龄 33 ~ 78 岁,中位年龄 54 岁。病理类型中分化腺癌 12 例,低分化腺癌 34 例,黏液腺癌 9 例,印戒细胞癌 7 例。全部患者均有可评价病灶,可经 CT 或 MRI 检测病灶大小;KPS 评分 ≥ 60 分,预计生存期 ≥ 3 个月;均未化疗或放疗的初治患者;骨髓储备和肝肾功能正常,无影响化疗的合并症;患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 化疗前进行全面的影像检查作为化疗前的基线检查,排除化疗禁忌后采用草酸铂/卡培他滨进行初始化疗,方案:草酸铂 130 mg/m²,静脉点滴 2 h,d1,卡培他滨 2 000mg/m²,分 2 次口服,d1 ~ 14,21 d 为 1 个周期;最多 6 个周期化疗后疗效评价无疾病进展的患者,或随访观察,或进行后续的卡培他滨维持化疗(2 000 mg/m²,分 2 次口服,d1 ~ 14,21 d 为一个周期),维持化疗持续到疾病进展或出现不能耐受毒副反应为止。疾病进展的患者采用以紫杉类或依立替康为基础的二线化疗。

1.2.2 疗效评定标准及不良反应评价 疗效评价按 RECIST 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。不良反应按 NCI 化疗毒性分级标准(CTC)分为 0 ~ IV 级。其中神经毒副反应按草酸铂 Levi 专用感觉神经毒性分级标准评定。

1.3 统计学方法

数据分析处理使用 SPSS 12.0 统计软件包,方法包括 Kaplan-Meier、 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初始化疗疗效

62 例患者共接受 315 个周期的草酸铂/卡培他滨初始化疗,中位化疗周期数 5 个,均可评价疗效,其中完全缓解 2 例(3.2%),部分缓解 30 例(48.4%),稳定 17 例(27.5%),进展 13 例(20.9%)。客观有效率 51.6%。

2.2 维持化疗完成情况

62 例患者经初始化疗后,13 例患者因疾病进展直接进入二线化疗,其余 49 例无疾病进展的患者中,17 例进入随访观察,随访中如发现疾病进展则进入二线化疗,32 例患者继续进行卡培他滨单药维持化疗,直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。初始化疗结束后获 CR 的 2 例患者中,1 例进入维持阶段,1

例进入随访观察;30 例 PR 的患者中 11 例进入随访观察,19 例进入维持化疗;17 例 SD 的患者中 5 例进入随访观察,12 例进入维持化疗。

2.3 维持化疗疗效评价

以初始化疗结束后的影像为基线进行疗效再评价,结果 32 例维持化疗患者中,初始化疗后获 CR 的 1 例患者在卡培他滨维持化疗后继续保持 CR,评价为 SD;初始化疗后获 PR 的 19 例患者维持化疗后,2 例病灶进一步缩小达 CR,5 例达 PR,9 例维持原有的 PR 水平评定为 SD,3 例 PD;初始化疗后获 SD 的 12 例患者维持化疗后,2 例病灶进一步缩小达 PR,6 例继续保持 SD,4 例 PD,全组总有效率 RR(CR + PR) 为 28.1 % (9/32),疾病控制率(DCR) 78.1 % (25/32)。17 例对照观察组患者,初始化疗后获 CR 的 1 例患者在随访观察过程中最终 PD,11 例获 PR 的患者有 6 例保持 PR,评定为 SD,5 例 PD,5 例获 SD 的患者有 2 例继续保持 SD,3 例 PD,在无维持化疗而单纯随访观察的情况下,无 CR 和 PR 病例,全组总有效率 RR(CR + PR) 为 0 % (0/17),疾病控制率(DCR) 47.1 % (8/17)。将两组 RR 和 DCR 比较并进行统计分析,维持化疗组明显好于随访观察组($P < 0.05$)。初始化疗后达 CR、PR、SD 的患者在维持治疗阶段的近期疗效亚组分析(表 1)。

表 1 维持化疗的疗效 例

Table 1 Efficacy of maintenance chemotherapy (n)

初始化疗后的疗效	维持化疗阶段的客观疗效						
	例数	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
维持化疗组							
CR	1	0	0	1	0	0	1
PR	19	2	5	9	3	7	16
SD	12	0	2	6	4	2	8
合计	32	2	7	16	7	9(28.1)	25(78.1)
对照观察组							
CR	1	0	0	0	1	0	0
PR	11	0	0	6	5	0	6
SD	5	0	0	2	3	0	2
合计	17	0	0	8	9	0(0)	8(47.1)
χ^2						5.857	4.872
P						0.016	0.027

2.4 不良反应

主要的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、神经毒性、手足综合征等,多数为 I ~ II 度,III ~ IV 度不良反应少见,且经对症治疗后均好转,无治疗相关死亡。维持化疗组白细胞降低、手足综合征、恶心、呕吐、腹泻等不良反应的病例数较随访观察组稍有增加,但差异无统计学意义,且未影响维持治疗的进行。不良反应的数据及 χ^2 检验分析的结果(表 2)。

表2 维持化疗组和对照观察组不良反应比较 例(%)

组别	白细胞降低	贫血	血小板降低	恶心、呕吐	腹泻	手足综合征	神经毒性
维持化疗组							
I级毒性	5	3	2	7	6	7	7
II级毒性	6	2	1	6	5	4	5
III级毒性	2	0	0	0	1	0	0
IV级毒性	0	0	0	0	0	0	0
合计	13(40.6)	5(15.6)	3(9.4)	13(40.6)	12(37.6)	11(34.4)	12(37.5)
对照观察组							
I级毒性	3	2	1	4	3	3	3
II级毒性	2	1	1	2	2	2	3
III级毒性	1	0	0	0	0	0	0
IV级毒性	0	0	0	0	0	0	0
合计	6(35.3)	3(17.6)	2(11.8)	6(35.3)	5(29.4)	5(29.4)	6(35.3)
χ^2	0.133	0.033	0.069	0.133	0.415	0.124	0.023
<i>P</i>	0.715	0.855	0.793	0.715	0.519	0.724	0.879

2.5 随访

随访截止时间2011年10月,中位随访时间17个月。维持化疗组中位疾病进展时间(TTP)为7.9个月(95%可信区间7.6~8.2个月),较对照观察组的5.7个月(95%可信区间5.3~6.1个月)延长($P=0.001$);维持化疗组和对照观察组中位总生存期(MST)分别为14.9个月(95%可信区间12.3~17.5个月)和13.4个月(95%可信区间10.0~16.8个月),未显示维持化疗组优于对照观察组($P=0.168$),但有延长总生存的趋势(图1,2)。

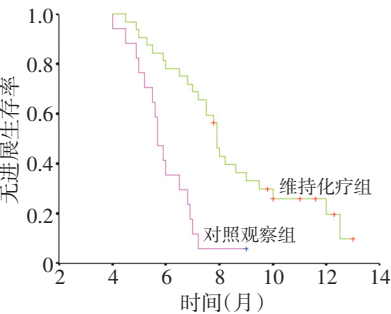


图1 两组无进展生存曲线比较
Figure 1 Progression-free survival curves of the two groups

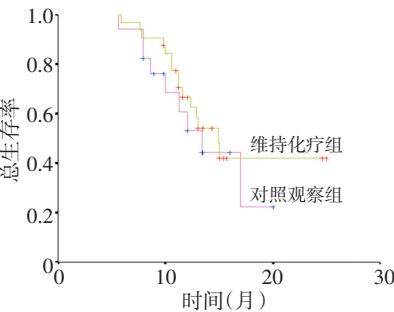


图2 两组总生存曲线比较
Figure 2 Overall survival curves of the two groups

3 讨论

我国是胃癌高发区,且近40%的胃癌患者为不能手术的晚期患者,这部分患者采用以全身化疗为主的综合治疗。尽管一线化疗疗效显著^[1-3],有效率通常为40%左右,中位疾病进展时间5个月左右,中位生存期仅为10个月左右^[4]。

为进一步提高疗效改善预后,有学者提出新的化疗策略如维持化疗等。根据DAY模型^[6],大多数的敏感化疗药物可以作为巩固化疗药物达治疗效果最大化。因此,对于初治化疗获得疗效的患者维持化疗时使用初始化疗方案中的药物,可能具有生存获益。维持化疗的理论基础是Goldie和Coldman假说^[5]和DAY模型^[6]:提早应用无交叉耐药的化疗药物能在出现耐药前杀灭更多癌细胞;或采用最有效的药物或方案作为巩固治疗,能使疗效达到最优化。

考虑到同药维持治疗可最大限度的利用有效的一线药物,也不存在所谓的“早二线”与“晚二线”之争。本组病例初始诱导化疗方案为草酸铂/卡培他滨,为避免应用其他药物而出现耐药的可能,并考虑到卡培他滨是一种毒性相对较低的口服化疗药物^[7],使用方便,经济负担小,本研究选择诱导化疗时的有效药物之一卡培他滨作为维持阶段的用药。从初期的诱导化疗结果草酸铂/卡培他滨方案取得51.6%的有效率,与文献报道结果相似^[4,8-11]。

本研究结果显示,在近期客观疗效方面,无论是总有效率(28.1% vs. 0)还是疾病控制率(78.1% vs. 47.1%),维持化疗组都好于随访观察组($P<0.05$),提示维持化疗能进一步提高近期客观疗效,有利于疾病控制。在生存期方面,本研究结果显示,维持化疗组中位疾病进展时间7.9个月较对照观察组的5.7个

月延长($P<0.05$),中位生存时间分别为14.9个月和13.4个月($P>0.05$)。可见,与被动的观察等待相比,维持化疗能够进一步改善疗效,延长患者的疾病进展时间,但总生存期的差异无统计学意义,原因可能与样本量小无法形成统计学差异相关,也可能是两组患者的异质性,或二线方案的选择对总生存的影响。

尽管总生存未能显示统计学上的差异,本研究仍有积极的意义。维持化疗提高了患者的近期客观疗效,有利于疾病控制,并延长了疾病进展的时间,提示初期化疗取得疗效后,可不必一味延长联合化疗的周期数和时间,特别是选择草酸铂/卡培他滨作为一线化疗可能面临的草酸铂累积性神经毒性问题,而采用敏感的单药卡培他滨继续维持化疗同样可以取得良好的疾病控制效果,从而减少继续联合化疗的不良反应、增加患者的耐受和提高生存质量。不良反应方面,本组研究主要的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、外周神经毒性、手足综合征等,多数为Ⅰ~Ⅱ度,Ⅲ~Ⅳ度反应少见,经对症治疗后均好转,无治疗相关死亡。进行维持化疗的患者白细胞下降、手足综合征、恶心呕吐及腹泻等不良反应的发生率有所增加,但未影响维持治疗的进行。不可忽视的是,由于本研究病例数少,随着病例数的增加,不良反应的发生率有可能继续增加,因此,值得扩大病例数进一步研究。

综上所述,晚期胃癌患者一线化疗后,疾病控制的患者继续接受维持治疗可能带来进一步的临床获益,主要表现为近期有效率的增加和无进展生存期的延长,但晚期胃癌的维持化疗研究刚刚起步,尚有待深入研究。

(上接第1551页)

检测,有助于上皮性卵巢癌的早期诊断、预后判断及指导治疗选择。为卵巢癌的基因诊断提供了实验依据,具有广阔的应用前景。

参考文献

- Navin N, Krasnitz A, Rodgers L, et al. Inferring tumor progression from genomic heterogeneity[J]. *Genome Res*, 2010, 20(1):68–80.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer[J]. *Science*, 1989, 244(4905):707–712.
- Hicks J, Krasnitz A, Lakshmi B, et al. Novel patterns of genome rearrangement and their association with survival in breast cancer[J]. *Genome Res*, 2006, 16(12):1465–1479.
- Russnes HG, Volland HK, Lingjaerde OC, et al. Genomic architecture characterizes tumor progression paths and fate in breast cancer patients[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(38):38–47.
- 李建峰,苏应宽,徐苗厚,等.卵巢癌组织中C-erbB-2和C-myc原癌基因扩增的研究[J].*山东医科大学学报*,1997,35(2):102–104.
- Schipf A, Mayr D, Kirchner T, et al. Molecular genetic aberrations of ovarian and uterine carcinosarcomas—a CGH and FISH study[J].

参考文献

- Quek R, Lim WT, Foo WH, et al. Capecitabine and oxaliplatin(XELOX) is safe and effective in patients with advanced gastric cancer[J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(7): 1032–1034.
- 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 Chemo Pharmacol*, 2008, 61(4): 623–629.
- 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 Cancer*, 2006, 94(7): 959–963.
- 张洁,肖雅,陆明,等.卡培他滨单药或联合方案治疗晚期胃癌的临床研究[J].*中华肿瘤杂志*,2009,31(4):312–315.
- Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate[J]. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(11): 1727–1730.
- Day RS. Treatment sequencing, asymmetry, and uncertainty: protocol strategies for combination chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(5): 3876–3879.
- Okines A, Chau I, Cunningham D. Capecitabine in advanced gastric cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(16):2851–2861.
- Woll E, Devries A, Eisterer W, et al. Chemotherapy in gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B): 1213–1219.
- Field K, Michael M, Leong T. Locally advanced and metastatic gastric cancer: current management and new treatment developments[J]. *Drugs*, 2008, 68(3): 299–317.
- 赵文英,吉兆宁.XELOX或FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的随机对照分析[J].*中国肿瘤临床*,2009,36(18):1044–1046.
- Liu C, Sun Q, Hang X, et al. Multicenter phase II study of capecitabine plus oxaliplatin as a first-line therapy in Chinese patients with advanced gastric cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2008, 19(8): 825–831.

(2012-05-17收稿)

(2012-07-20修回)

(本文编辑:贾树明)

Virchows Arch, 2008, 452(3):259–268.

- 张向宁,李晓翠,孔北华,等.卵巢上皮性癌中p53基因缺失与HER-2基因扩增及其临床意义[J].*实用妇产科杂志*,2006,22(2): 89–91.
- 金锡尊,黄尚志,卞美璐,等.人卵巢癌p53基因突变与缺失的研究[J].*中华医学遗传学杂志*,1995,12(2):68–71.
- 胡琢瑛,林晓.Wnt-1, beta-catenin及C-myc在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J].*中国妇幼保健*,2009,24(5):86–88.
- 刘双虎,王守志,张慧.视网膜母细胞瘤基因1(RB1)研究进展[J].*遗传*,32(11):1097–1104.
- Armes JE, Lourie R, de Silva M, et al. Abnormalities of the RB1 pathway in ovarian serous papillary carcinoma as determined by overexpression of the p16(INK4A) protein[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2005, 24(4):363–368.
- Flesken-Nikitin A, Choi KC, Eng JP, et al. Induction of carcinogenesis by concurrent inactivation of p53 and Rb1 in the mouse ovarian surface epithelium[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13):3459–3463.

(2012-07-03收稿)(2012-10-09修回)

(本文编辑:王展宏)