

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.015

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.015

卡培他滨联合顺铂一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后 卡培他滨维持的疗效及安全性

卞银珠¹, 姚宁华², 盖领²

(1. 盐城市第一人民医院肿瘤科, 江苏 盐城 224000; 2. 南通大学附属医院肿瘤科, 江苏 南通 226001)

[摘要] 目的: 研究卡培他滨联合顺铂(XP方案)一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后给予卡培他滨维持化疗的疗效及安全性。方法: 82例初治的HER2阴性的晚期胃癌患者一线方案采用XP方案。每2周期化疗后进行疗效评价。最多6个周期化疗后疗效评价为无疾病进展的患者共59例, 随机分为两组(A, B组), A组($n=30$)给予卡培他滨单药维持化疗($1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, 2次/d, d1~14, 3周为1周期), 持续至疾病进展或患者出现不能耐受的毒副作用为止。B组($n=29$)仅接受定期随访观察。结果: 82例患者共接收416周期的初始化疗, 经初始化疗后均可评价疗效, 总有效率(response rate, RR)为48.78%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为71.95%。A组RR和DCR分别为26.67%, 76.67%, 均高于B组(RR和DCR分别为0.00%, 37.93%, $P<0.05$)。维持化疗组中位疾病进展时间(time to progress, TTP)7.9个月较B组5.3个月延长($P<0.05$)。A组和B组中位总生存期(overall survival, OS)分别为14.8, 13.2个月, 差异无统计学意义($P>0.05$)。维持化疗期间主要不良反应有骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、黏膜炎、手足综合征等, 经对症治疗后均有好转, 无治疗相关性死亡。结论: XP方案一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后单药卡培他滨维持, 可提高有效率、疾病控制率, 延长疾病进展时间, 且不良反应轻, 值得进一步研究和临床推广应用。

[关键词] 胃癌; 维持化疗; 卡培他滨

Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line capecitabine plus cisplatin chemotherapy in patients with HER-2 negative advanced gastric cancer

BIAN Yinzhu¹, YAO Ninghua², GAI Ling²

(1. Department of Oncology, Yancheng City No. 1 People's Hospital, Yancheng Jiangsu 224000;

2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after the first-line capecitabine plus cisplatin (XP regimen) chemotherapy for patients with HER-2 negative advanced gastric

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-04

通信作者 (Corresponding author): 卞银珠, Email: bianyzy@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省南通市科技计划项目 (MS22016071)。This work was supported by Science and Technology Research Project Foundation of Nantong City, Jiangsu Province, China (MS22016071).

cancer. **Methods:** A total of 82 chemotherapy-naive patients with HER-2 negative advanced gastric cancer were recruited into this study. They were treated with first-line XP regimen, with 21 days as a cycle. The efficacy was evaluated after two cycles of chemotherapy. A maximum six-cycle dosage was given. A total of 59 patients who responded to the therapy were randomly assigned to either group A or B. In group A, 30 patients were given with capecitabine maintenance therapy (1 000 mg/m², bid, d1-14, q3w) until disease progression or intolerable toxicity. In group B, 29 patients were treated with clinical observation. **Results:** A total of 416 cycles of the chemotherapy were completed in 59 patients. All patients were evaluated for the therapeutic efficacy. The response rate (RR) and disease control rate (DCR) were 48.78% and 71.95% in the patients. The RR and DCR were 26.67% and 76.67% in group A, and 0.00% and 37.93% in group B, respectively ($P < 0.05$). The median time to progression was longer in group A (7.9 months) than in group B (5.3 months) ($P < 0.05$). The median overall survival time was 14.8 and 13.2 months in group A and B, respectively ($P > 0.05$). The most common adverse events include myelosuppression, nausea/vomiting, diarrhea, peripheral neurotoxicity, mucositis and hand-foot syndrome. No treatment-related death was found. **Conclusion:** Capecitabine plus cisplatin with subsequent capecitabine maintenance therapy can increase the RR and DCR, prolong the median time to progression in HER-2 negative advanced gastric cancer, with good tolerance and safety.

Keywords gastric cancer; maintenance chemotherapy; capecitabine

胃癌是世界上位居第4位的恶性肿瘤,其病死率位居第3位^[1-2]。在我国其发病率位居第2位,病死率位居第3位^[3]。由于其高的发病率和病死率,已严重危害人类的健康。胃癌早期症状不明显,绝大多数患者确诊时已属于晚期,失去手术机会,故以化疗为主的综合治疗是其主要的治疗手段^[4]。目前晚期胃癌中关于维持治疗的研究尚不多见。卡培他滨经口服给药方便,不良反应轻,作为维持治疗具有潜在的应用价值。本文研究卡培他滨联合顺铂(XP方案)一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后给予卡培他滨维持化疗的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2011年1月至2014年1月盐城市第一人民医院收治的82例初治HER2阴性的晚期胃癌患者。男50例,女32例;年龄<60岁59例,≥60岁23例;腺癌56例,黏液腺癌20例,印戒细胞癌6例;转移部位数目≤2处61例,大于2处21例;ECOG评分≤1分70例,2分12例。入组标准:1)经组织病理学检查确诊;2)年龄22~70岁;3)HER-2经FISH检测为阴性;4)均为无手术指征的局部进展期、复发或转移的初治晚期胃癌患者;5)既往未接受过化疗;6)ECOG评分0~2分,预计生存期≥3个月;7)至少具有一个可测量的病灶;8)无化疗禁忌证,

所有患者心、肝、肾、骨髓功能基本正常;9)所有患者均通过盐城市第一人民医院伦理委员会审批,取得患者的知情同意,并签署知情同意书。排除标准:1)孕妇及哺乳期妇女;2)对氟尿嘧啶类或顺铂药物过敏;3)伴有吞咽困难、消化道梗阻、消化系活动性出血或穿孔等至卡培他滨口服有困难者;4)重症感染;5)曾接受过局部放疗;6)中枢神经系统转移;7)存在严重基础疾病不能耐受化疗或干扰疗效判断;8)患有其他原发恶性肿瘤;9)正在参与其他临床试验。初始化疗后疗效评价为无疾病进展的59例患者,随机分为A、B两组,两组临床病理学特征无明显差异(表1)。卡培他滨购自瑞士罗氏公司,顺铂购自江苏豪森药业股份有限公司。

1.2 方法

所有患者排除化疗禁忌后,初始化疗为XP方案:卡培他滨1 000 mg/m²(餐后30 min口服,2次/d, d1~14)+顺铂25 mg/m²(加入0.9%氯化钠250 mL中静滴1 h, d1~3),21 d为一个周期;每2周期化疗后进行疗效评价。最多6个周期后疗效评价为无疾病进展的患者,随机分为两组:A组给予卡培他滨维持化疗(1 000 mg/m²,口服,2次/d, d1~14,3周为1周期),维持化疗持续至疾病进展或患者出现不可耐受的毒副作用;B组仅接受定期随访观察。疾病进展的患者则采用二线化疗。

表1 两组临床病理学特征

Table 1 Clinicopathological parameters of the two groups

临床病理参数	n	A组	B组	P
性别				0.355
男	40	22	18	
女	19	8	11	
年龄/岁				0.176
<60	42	19	23	
≥60	17	11	6	
ECOG评分				0.785
0	24	11	13	
1	30	16	14	
2	5	3	2	
病理类型				0.406
腺癌	50	27	23	
黏液腺癌	8	3	5	
印戒细胞癌	1	0	1	
转移部位				0.946
淋巴结	25	12	13	
肝	13	7	6	
腹膜	12	7	5	
卵巢	2	1	1	
其它	7	3	4	
转移部位数目				0.759
≤2	25	25		
>2	5	4		

1.3 评价标准

1) 近期疗效: 采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 所有患者均每2周进行一次CT或磁共振检查评估疗效。疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。有效率(remission rate, RR)=(CR+PR)/总例数×100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

2) 远期疗效: 疾病进展时间(time to progress, TTP)指本方案开始至疾病进展的时间。总生存期(overall survival, OS)指本方案开始至患者死亡或末次随访时间。3) 不良反应: 按美国国立肿瘤研究所通用毒副标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria 3.0, NCI-CTC3.0)分为0, I, II, III和IV度。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。组间率的比较采用 χ^2 检验, 当理论频数<5时, 采用Fisher's exact法。生存分析采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验)。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 初始化疗疗效

全部患者共计完成416个周期的XP方案的初始化疗, 均可评价疗效。其中PR 38例(46.34%), CR 2例(2.44%), SD 19例(23.17%), PD 23例(28.05%)。RR为48.78%, DCR 71.95%。

2.2 维持化疗近期疗效

82例患者经初始化疗后, 23例因疾病进展直接进入二线化疗。其余59例无疾病进展的患者以初始化疗结束后的影像为基线, 每2周期化疗后进行疗效再评价。维持化疗6周期后, A组($n=30$)初始化疗结束后获CR的1例患者在维持化疗后继续保持CR, 评价为SD; 初始化疗后获PR的20例患者维持化疗后, 1例病灶进一步缩小达CR, 5例达PR, 11例维持在原有的PR水平评定为SD, 3例PD; 初始化疗后获SD的9例患者维持化疗后, 2例病灶进一步缩小达PR, 3例继续保持SD, 4例PD。A组总有效率(response rate, RR)为26.67%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为76.67%。B组($n=29$)在随访观察期间, 初始化疗结束后获CR的1例患者出现进展, 疗效评价为PD; 初始化疗后获PR的18例患者中, 7例维持原有的PR水平评价为SD, 11例PD; 初始化疗后获SD的10例患者中, 4例继续保持SD, 6例PD。随访观察组RR为0.00%, DCR为37.93%。将两组的RR和DCR进行比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 表明维持化疗组疗效好于随访观察组(表2)。

2.3 维持化疗远期疗效

59例患者的中位随访时间为16.1个月。A, B组中位TTP分别为7.9个月(95%CI 7.6~8.2个月)和5.3个月(95%CI 4.9~5.7个月), A组中位TTP与B组中位TTP相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。A, B组中位OS分别为14.8个月(95%CI 12.1~17.5个月)和13.2个月(95%CI 10.5~16.0个月), A组中位OS与B组相比, 虽有延长OS的趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$, 图1~2)。

表2 维持化疗6周期后的疗效评价

Table 2 Therapeutic efficacy of maintenance chemotherapy after 6 cycles

初始化疗疗效	维持化疗 6 周期后的疗效评价						
	n	CR	PR	SD	PD	RR/%	DCR/%
A 组	30	1	7	15	7	26.67	76.67
CR	1	0	0	1	0		
PR	20	1	5	11	3		
SD	9	0	2	3	4		
B 组	29	0	0	11	18	0.00	37.93
CR	1	0	0	0	1		
PR	18	0	0	7	11		
SD	10	0	0	4	6		
χ^2						8.946	9.061
P						0.003	0.003

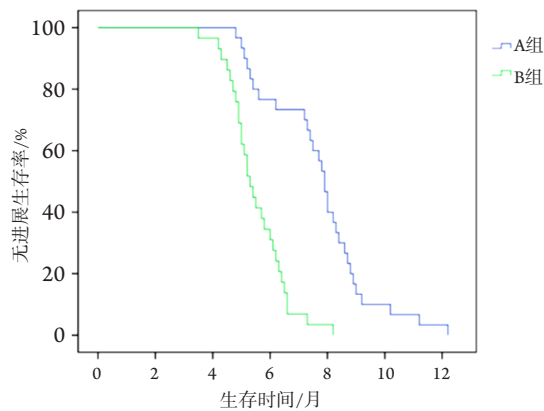


图 1 两组无进展生存曲线比较

Figure 1 Progression-free survival curves of the two groups

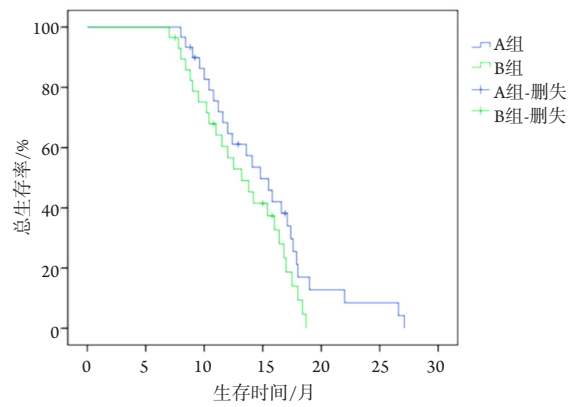


图 2 两组总生存曲线比较

Figure 2 Overall survival curves of the two groups

2.4 不良反应

初始化疗期间的主要不良反应有骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、黏膜炎、手足综合征等，骨髓抑制及消化道反应多数为II~III度，其他反应多数为I~II度，且经对症处理后均有好

转，无治疗相关性死亡。维持化疗期间，卡培他滨引起的不良反应主要有I~II度的血液学毒性、消化道反应及手足综合征等。经治疗后均有好转，无治疗相关性死亡。表明XP方案后给予卡培他滨单药维持，不良反应轻，患者可耐受(表3)。

表 3 A 组患者不良反应

Table 3 Adverse effects of group A

不良反应	0度	I度	II度	III度	IV度	总发生率/%
白细胞减少	13	4	4	1	0	40.91
贫血	19	2	1	0	0	13.64
血小板减少	18	2	2	0	0	18.18
恶心呕吐	13	5	4	0	0	40.91
腹泻	15	4	3	0	0	31.82
手足综合征	14	5	3	0	0	36.36
黏膜炎	17	3	2	0	0	22.73

3 讨论

胃癌是消化道常见的原发性恶性肿瘤之一, 由于早期缺乏典型症状, 确诊时绝大多数患者已属于晚期。目前晚期胃癌的主要治疗手段为化疗。晚期胃癌一线化疗获益后, 后续治疗如果继续采用原来的联合方案, 患者难以耐受化疗毒副作用。为此有学者提出了维持化疗的概念。维持化疗的理论基础是: 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。目前关于晚期胃癌的维持化疗的研究较少。

卡培他滨作为一种新型的口服氟尿嘧啶核苷酸酯类抗肿瘤药, 进入体内后通过独特的三步酶联反应在肿瘤细胞内转换为有活性的5-氟尿嘧啶(5-FU)而发挥抗肿瘤作用, 具有高效的细胞靶向性且能模拟5-FU持续静脉滴注的效果。卡培他滨是一种毒性相对较低的化疗药物, 且经口服给药方便。单药用于胃癌治疗的客观缓解率为19%~34%, 联合应用时达30%~50%^[5-6]。Yamaguchi等^[7]研究显示XP方案一线治疗晚期胃癌的有效性和安全性均较好。周然等^[8]和Qiu等^[9]研究均肯定了联合化疗后卡培他滨维持治疗进展期胃癌的有效性和安全性。

本研究采用卡培他滨用于晚期胃癌的维持化疗, 结果表明在近期疗效方面, 两组RR和DCR比较, 维持化疗组均显著高于随访观察组, 提示维持化疗能提高近期客观疗效; 在远期疗效方面, 维持化疗组的中位TTP较随访观察组显著延长, 中位OS较随访观察组有延长趋势, 但差异无统计学意义。表明维持化疗可延长患者的疾病进展时间, 进一步提高远期疗效。中位OS无统计学差异, 可能与样本量偏少或二线化疗方案的选择差异有关系; 不良反应方面, 维持化疗期间的主要不良反应有I~II度的血液学毒性、消化道反应及手足综合征等。经治疗后均有好转, 无治疗相关性死亡。本研究结果与上述研究^[7-9]结果相似。晚期胃癌一线化疗后, 给予卡培他滨维持化疗可以显著提高患者的RR, DCR和PFS, 并有延长OS的趋势, 且不良反应轻。

综上所述, 卡培他滨联合顺铂后序贯卡培他滨维持治疗的方案用于HER-2阴性的晚期胃癌一线治疗, 显示出较高的疗效及良好的安全性。卡培他滨经口服给药方便, 不良反应轻, 临床依从性高, 联合化疗后接受卡培他滨维持化疗值得临床

借鉴。但晚期胃癌的维持化疗还需进一步扩大样本量及更细的分层, 以期进行更深一步的研究。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 359-386.
3. Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 12(1): 17-20.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
5. Lo SS, Khorana AA, Javle M, et al. A phase II study of weekly docetaxel in combination with capecitabine in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas[J]. *Oncology*, 2010, 78(2): 125-129.
6. Salah-Eldin MA, Ebrahim MA, AL-Ashry MS. Phase II study of capecitabine plus cisplatin in patients with gastric cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(3): 191-196.
7. Yamaguchi K, Sawaki A, Doi T, et al. Efficacy and safety of capecitabine plus cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer: subset analyses of the AVAGAST study and the ToGA study[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(2): 175-182.
8. 周然, 王峰, 曹蕾, 等. 紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌后卡培他滨维持治疗的疗效和安全性[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(17): 2456-2462.
ZHOU Ran, WANG Feng, CAO Lei, et al. Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line paclitaxel/capecitabine chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2014, 22(17): 2456-2462.
9. Qiu MZ, Wei XL, Zhang DS, et al. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4369-4375.

本文引用: 卞银珠, 姚宁华, 盖领. 卡培他滨联合顺铂一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后卡培他滨维持的疗效及安全性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1634-1638. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.015

Cite this article as: BIAN Yinzhu, YAO Ninghua, GAI Ling. Efficacy and safety of capecitabine maintenance therapy after first-line capecitabine plus cisplatin chemotherapy in patients with HER-2 negative advanced gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1634-1638. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.015