

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.12.021

依托泊甙联合顺铂治疗食管小细胞癌的疗效

刘 莺¹, 曹 婧², 张艳玲¹, 刘文静¹, 李 克¹, 王居峰¹

VP-16/DDP Combination as A First-line Regimen for Esophageal Small Cell Carcinoma

LIU Ying¹, CAO Jing², ZHANG Yan-ling¹, LIU Wen-jing¹, LI Ke¹, WANG Ju-feng¹

1. Department of Medical, He'nan Tumour Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Zhengzhou Railway Vocation& Technical College

Corresponding Author: WANG Ju-feng, E-mail: hnzzwjf@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To evaluate the efficiency and safety of combination therapy with VP-16 and Cisplatin in esophageal small cell carcinoma. **Methods** Seven of the sixteen patients were staged limited (LD) disease, the other nine patients were staged extend disease (ED). All the patients received etoposide 100 mg/m² 2 h infusion from d1 to d3 combined with Cisplatin 80 mg/m² 2 h infusion on d1, and the regimen was repeated every three weeks. Concurrently, the patients with limited disease received radiation therapy: 50 Gy, in daily doses of 2 Gy, 5 d/w. **Results** In LD group, there was 1 patient experienced CR, 4 patients PR (57.1%), and the ORR was 71% (CR + PR). The TTP was 19 months, and OS was 24.7 months. While in ED group, no patient was CR, 5 patients PR (56%), and the ORR was 56%. The TTP was 8.2 months, and OS was 12.5 months. Both in LD group and ED group there were grade 3~4 hematological toxicity: leucopenia (43% vs. 33%). No hematological toxicity consisted mainly of grade 1~2 nausea/vomiting (72% vs. 44%). Furthermore, no treatment-related deaths were observed. **Conclusion** The combination of VP-16 and DDP appears to be effective therapy for esophageal small cell carcinoma with acceptable toxicity.

Key words: VP-16; Cisplatin; Esophageal small cell carcinoma; Combine chemotherapy

摘 要:目的 观察依托泊甙(VP-16)联合顺铂(DDP)治疗食管小细胞癌的疗效及不良反应。**方法** 局限期(LD)患者7例,广泛期(ED)患者9例,所有患者均接受VP-16/DDP方案联合化疗。**结果** LD组CR 1例(14%),PR 4例(57%),PD 1例(14%),总有效率71%(CR + PR);ED组:CR 0例,PR 5例(56%),总有效率56%(CR + PR)。LD组:中位至疾病进展时间(TTP)19月(95%CI:6.1~25.1月),中位生存时间(OS)24.7月(95%CI:10.5~36.7月)。ED组:中位至疾病进展时间(TTP)8.2月(95%CI:5.7~16.9月),中位生存时间(OS)12.5月(95%CI:9.5~25.1月)。LD组和ED组中非血液学毒性发生率最高的是消化道反应,I~II级恶心呕吐发生率分别为72%和44%;III~IV级白细胞减少的发生率分别为43%和33%;本研究中无治疗相关性死亡。**结论** 依托泊甙联合顺铂治疗食管小细胞癌疗效显著,耐受性好。

关键词: 依托泊甙;顺铂;食管小细胞癌;联合化疗

中图分类号: R730.53; R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)12-1423-03

0 引言

原发于食管的小细胞癌是一种少见的病理类型,其发生率约占食管恶性肿瘤的0.8%~2.4%^[1]。因其发生率低,目前尚无统一的分期标准及治疗策略。Nemoto等^[2]通过对20名食管小细胞癌局限期患者单纯放疗,中位生存期(OS)5月。

本研究观察了EP方案联合化疗治疗16例食管小细胞癌患者的近期临床疗效及不良反应。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2007年7月—2009年1月河南省肿瘤医院内科,16例经组织学及免疫组织化学证实均为食管小细胞癌患者,无脑转移,均有可测量病灶,均为一线治疗。患者的基线特征资料见表1。预计生存期大于3月;既往未接受治疗者;入选患者符合以下所有标准:ECOG评分0~2分;骨髓功能正常,血红蛋白

收稿日期:2011-02-17;修回日期:2011-07-07

作者单位:1. 450003 郑州,河南省肿瘤医院内科;2. 郑州铁路职业技术学院

通信作者:王居峰, E-mail: hnzzwjf@yahoo.com.cn

作者简介:刘莺(1974-),女,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤内科治疗工作

(Hb) ≥ 100 g/L, 白细胞总数(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9$ /L, 中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L, 血小板计数(PLT) $\geq 100 \times 10^9$ /L; 肝功能: 血清胆红素低于最大正常值的 1.5 倍, ALT 和 AST 低于最大正常值的 1.5 倍; 肾功能: 血肌酐清除率 ≥ 60 ml/min。化疗前签署知情同意书及化疗协议书。根据小细胞肺癌分期标准进行临床分期, 局限期疾病即病变位于一侧胸腔和区域淋巴结内, 疾病范围在一个放射野内; 广泛期即病变超出局限期疾病的范围。其中局限期(LD)患者 7 例, 男 5 例, 女 2 例, 中位年龄 65 岁; 广泛期患者(ED) 9 例, 男 7 例, 女 2 例, 中位年龄 62 岁。根据 RECIST 标准评价疗效; 根据 CTCAE3.0 进行不良反应分级。

表 1 患者基线特征

Table 1 Patients characteristics at baseline

Characteristics	LD group (n = 7)	ED group (n = 9)
Middle-age(y)(range)	65(49~72)	62(46~70)
Gender(Male/Female)	5/2	7/2
ECOG performance status		
0	2	5
1	4	3
2	1	1

Note: LD; limited disease; ED; extend disease

1.2 研究方法

16 例患者中 LD 组按 EP 方案化疗联合同步放疗, ED 组按 EP 方案化疗。具体化疗方法: VP-16 100 mg/m^2 , d1~d3, 2 h 静脉输注, DDP 80 mg/m^2 , d1, 充分水化后于 2 h 静脉输注, 21 天为 1 周期; LD 组同时接受局部 50 Gy 放疗, 每天 2 Gy, 5 天/周。化疗至多 6 周期, 出现下列情况之一者终止化疗: 疾病进展; 出现患者不能耐受的不良事件; 患者要求退出临床观察; 死亡。

1.3 疗效及不良反应评定

每完成 2 周期化疗后根据 RECIST 评价疗效, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)及进展(PD), 总有效率(RR)为 CR + PR, 疾病控制率为 (CR + PR + SD); 观察总生存时间(OS)及至疾病进展时间(TTP)。不良反应按 CTCAE 3.0 进行分级, 分为 0~4 级。所有患者均随访 30 月。

1.4 统计学方法

总生存时间(OS)即: 自治疗开始第一天直到死亡的时间。至疾病进展时间(TTP)即: 自治疗第一天至疾病进展的时间。应用 SPSS13.0 分析软件, 采用 Kaplan-Meier 法绘制病人的生存曲线。

2 结果

2.1 疗效评价及生存时间

LD 组 7 例, 共接受 38 周期化疗, 人均 5.4 周期, 7 例患者均完成同步放射治疗; ED 组 9 例, 共接受 45 周期化疗, 人均 5 周期; 两组有效率见表 2。LD 组: ORR 71%, DCR 85%; ED 组: ORR 56%, DCR 78%。两组患者 TTP 及 OS 曲线图见图 1、2, LD 组: TTP 19 月(95%CI: 6.1~25.1 月), OS 24.7 月(95%CI: 10.5~36.7 月)。ED 组: TTP 8.2 月(95%CI: 5.7~16.9 月), OS 12.5 月(95%CI: 9.5~25.1 月)。

表 2 疗效评价表

Table 2 Response(RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Response	LD group(n = 7)	ED group(n = 9)
RR(CR + PR)	5(71%)	5(56%)
CR	1(14%)	0
PR	4(57%)	5(56%)
SD	1(14%)	2(22%)
PD	1(14%)	2(22%)

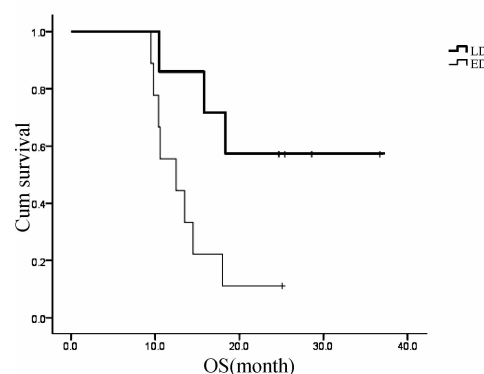


图 1 16 例食管小细胞癌患者生存曲线图

Figure 1 Overall survival of all the 16 patients

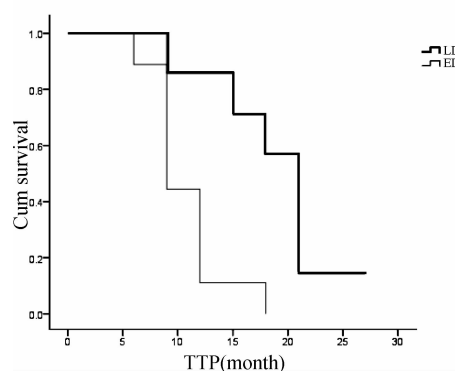


图 2 16 例食管小细胞癌患者至疾病进展时间

Figure 2 Time to progress disease of all the 16 patients

表 3 化疗中患者毒性分级 [n(%)]
Table 3 Toxicity of the patients [n(%)]

Toxicity	LD group(n = 7)				ED group(n = 9)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukopenia	1(14)	4(57)	3(43)	0	2(22)	3(33)	2(22)	1(11)
Neutropenia	1(14)	2(29)	2(29)	1(14)	1(11)	2(22)	2(22)	1(11)
Febrile neutropenia	0	1(14)	0	0	0	1(11)	0	0
Thrombocytopenia	1(14)	2(29)	0	0	0	1(11)	0	0
Anemia	1(14)	1(14)	0	0	0	2(22)	0	0
Nausea/vomitting	2(29)	3(43)	0	0	1(11)	3(33)	0	0
Feeble	1(14)	1(14)	0	0	2(22)	0	0	0

2.2 不良反应

本研究中不良反应依据 CTCAE3.0 进行分级, 结果见表 3。在 LD 和 ED 两组中, 常见的血液学毒性: I ~ II 级和 III ~ IV 级白细胞减少的发生率分别为 43% 和 33%。两组中非血液学毒性发生率最高的是消化道反应, LD 组和 ED 组中 I ~ II 级恶心呕吐发生率分别为: 72% 和 44%; 研究中未观察到 III 级以上消化道反应, 无治疗相关性死亡病例。

3 讨论

小细胞癌主要发生在肺部, 约占肺癌的 10% ~ 20%。近年来在食管、胃等部位也有小细胞癌发生的相关资料^[3]。食管小细胞癌与肺小细胞癌有相似的生物学行为, 两者均有恶性程度高、复发转移早的特点, 手术切除率不足 5%。Lester 等^[4]研究证实: 发生于肺外小细胞癌与肺小细胞癌一样对化疗比较敏感。目前在 SCLC 治疗策略中: EP 方案联合同步放疗是局限期的标准治疗方案; 对于广泛期则以 EP 方案或者 IP 方案全身化疗为主^[5]。Hudson 等^[6]进行的一项回顾性研究中, 对于 LD 期患者给与铂类静脉注射/依托泊甙口服同时放疗, OS 24.4 月; 而 ED 期患者给与铂类静脉注射/依托泊甙口服化疗, OS 9.1 月。Yamashita 等^[7]则分析了 9 例局限期食管小细胞癌患者给与 EP 方案化疗同步进行 50 Gy 放疗, CR 5 例 (56.5%), OS 10.8 月。本研究局限期患者 EP 方案静脉注射化疗同步进行 50 Gy 放疗; 广泛期患者单纯 EP 方案化疗, 结果证实: LD 组和 ED 组患者 OS 分别为 24.7 月和 12.5 月。因此 EP 方案对食管小细胞癌疗效显著, 在局限期患者中 EP 方案联合同步放疗未加重化疗血液学及非血液学毒性, 具有良好的耐受性。本研究结果表明 EP

方案显著延长了各期食管小细胞癌患者的生存时间。另外本研究中 LD 和 ED 两组, 常见的不良反应是白细胞减少和恶心呕吐消化道反应, 其中 III ~ IV 级白细胞减少的发生率分别为 43% 和 33%。因此, 以 EP 方案一线治疗食管小细胞癌疗效显著、耐受性良好。但目前研究的样本量小, 还需要进行大量的前瞻性临床试验加以证实。

参考文献:

[1] Beyer KL, Marshall JB, Diaz-Arias AA, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus. Report of 11 cases and review of the literature[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13(2): 135-141.

[2] Nemoto K, Zhao HJ, Goto T, et al. Radiation therapy for limited-stage small cell esophageal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25(4): 404-407.

[3] 袁中玉, 管忠震, 周中梅, 等. 53 例肺外小细胞癌的临床分析[J]. 癌症, 2006, 25(9): 1131-1133.

[4] Lester JF, Hudson E, Barber JB. Bladder preservation in small cell carcinoma of the urinary bladder: an institutional experience and review of the literature[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006, 18(8): 608-611.

[5] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2005, 366(9494): 1385-1396.

[6] Hudson E, Powell J, Mukherjee S, et al. Small cell esophageal carcinoma: an institutional experience and review of the literature[J]. Br J Cancer, 2007, 96(5): 708-711.

[7] Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, et al. Concurrent chemoradiation alone with curative intent for limited-disease small-cell esophageal cancer in nine Japanese patients[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(2): 113-118.

[编辑: 刘红武; 校对: 周永红]