

替吉奥联合奥沙利铂方案治疗晚期 小肠腺癌的临床观察

张慧卿 何波 芦珊 王艳华 宋荣峰 万以叶

江西省肿瘤医院内三科, 江西 南昌, 330029

[摘要] **背景与目的:** 化疗是晚期小肠腺癌的主要治疗手段, 目前尚无标准治疗方案。本研究旨在评估替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期小肠腺癌的疗效与安全性。**方法:** 收集29例经替吉奥联合奥沙利铂治疗的晚期小肠腺癌患者的临床资料, 并进行回顾性分析。化疗方案: 第1天, 静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m^2 ; 第1~14天, 口服替吉奥 40 mg/m^2 , 每日2次, 21 d为1个周期。**结果:** 患者完成中位化疗周期数4(2~9)个, 均可评估疗效, 其中完全缓解(complete response, CR)2例(6.9%), 部分缓解(partial response, PR)9例(31.0%), 客观有效率(response rate, RR)为37.9%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为65.5%。无一例患者失访, 中位随访时间为14.7个月。患者中位无进展生存时间(progress free survival, PFS)为5.4个月(95%CI: 3.6~7.2), 中位总生存时间(overall survival, OS)为13.2个月(95%CI: 6.7~19.7)。亚组分析显示, 替吉奥联合奥沙利铂方案非一线化疗、体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 >1 分, 转移部位 >2 个的患者中位OS明显缩短($P<0.05$)。化疗的主要不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、周围神经病变和皮疹, 以轻度为主, 均可耐受。**结论:** 本研究, 结果显示, 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期小肠腺癌有效率高、耐受性好, 值得进一步研究。

[关键词] 晚期小肠癌; 化疗; 替吉奥; 奥沙利铂

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.01.008

中图分类号: R735.3+2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)01-0046-06

S-1 plus oxaliplatin for the treatment of advanced small bowel adenocarcinoma ZHANG Hui-qing, HE Bo, LU Shan, WANG Yan-hua, SONG Rong-feng, WAN Yi-ye (the Third Department of Medical Oncology, Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nanchang Jiangxi 330029, China)

Correspondence to: ZHANG Hui-qing E-mail: hqzhang888@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** Small bowel adenocarcinoma (SBA) is uncommon, and frequently diagnosed at late stage. Chemotherapy is the main treatment method for advanced SBA. Despite recent progress in SBA therapy, no standard regimen has been established up to now, and new active regimen is expected to improve the outcome of this disease. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of S-1/oxaliplatin for the treatment of advanced SBA. **Methods:** In a retrospective study, clinical characteristics and outcomes of 29 patients with advanced SBA were collected and analyzed. Patients received oral S-1 40 mg/m^2 , twice daily, d1-14, oxaliplatin was administered intravenously 130 mg/m^2 on the first day of every cycle, repeated every 3 weeks. Efficacy and toxicity were evaluated after at least two consecutive cycles. **Results:** All patients were evaluated for efficacy and safety. The objective response and disease control rates were 37.9% and 65.5%, respectively. The median progression-free survival and overall survival were 5.4 months (95%CI: 3.6-7.2) and 13.2 months (95%CI: 6.7-19.7), respectively. In univariate analysis, the following factors were significantly associated with poor outcome: not first line chemotherapy setting, ECOG performance status >1 and sites of metastasis >2 (Log-rank, $P<0.05$). The treatment related adverse events were mild and manageable. Myelosuppression, gastrointestinal reaction, fatigue, sensory neuropathy and rash were the most common toxicities. **Conclusion:** This study was the first to report the efficacy of S-1 combined with oxaliplatin for advanced SBA. S-1/oxaliplatin may be effective and safe for advanced SBA and worthy of further study.

[Key words] Advanced small bowel adenocarcinoma; Chemotherapy; S-1; Oxaliplatin

小肠腺癌简称小肠癌, 占所有小肠恶性肿瘤的36.9%, 为临床少见疾病, 但据欧美国家报道, 其发病率逐年上升^[1-2]。手术是唯一可能治愈小肠癌的手段, 由于小肠癌起病隐匿, 32%的患者在明确诊断时已经处于IV期, 无法进行手术; 此外, 接受根治性切除的患者多数出现复发或转移^[3-4]。因此, 姑息性化疗成了大多数小肠癌患者的主要治疗方法。目前, 晚期小肠癌的化疗缺乏III期临床研究的数据, 尚无标准化疗方案^[5]。本研究回顾性分析2009年4月—2012年4月采用替吉奥联合奥沙利铂治疗的29例晚期小肠癌患者的疗效与安全性, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 入选标准

收集江西省肿瘤医院2009年4月—2012年4月收治的小肠癌患者的临床资料。所有患者均符合以下条件: ①经病理学和(或)细胞学证实为晚期原发性小肠腺癌, 至少具备1个可评估病灶; ②体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)0~2分, 预计生存期 \geq 3个月; ③无化疗禁忌证, 具备一定的骨髓储备功能, 肝肾功能基本正常; ④接受替吉奥联合奥沙利铂方案化疗至少2个疗程。本研究排除原发于壶腹部的腺癌患者。

1.2 治疗方法

第1天, 奥沙利铂 130 mg/m^2 , 静脉滴注; 第1~14天, 替吉奥每次给药剂量为 40 mg/m^2 , 早晚饭后0.5 h口服, 21 d为1个周期。化疗前后行血常规、生化、心电图检查。如出现IV度不良反应, 下一周期化疗药物的剂量减少15%~25%。

1.3 疗效评价

按照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RESIST)评估近期疗效, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease,

PD)。客观有效率(response rate, RR)=(CR + PR)/总例数 $\times 100\%$; 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存时间(progress free survival, PFS)定义为开始接受替吉奥联合奥沙利铂化疗至疾病进展或死亡的时间, 总生存时间(overall survival, OS)定义为化疗起到因任何原因引起的死亡时间, 同时统计中位无进展生存时间(median progress free survival, mPFS)和中位总生存时间(median overall survival, mOS)。末次随访时间患者仍然存活时, 末次随访时间被记录为删失数据用于生存分析。

1.4 不良反应

按美国国立癌症研究所制定的通用药物毒性标准(NCI-CTC 3.0版)对不良反应进行评价, 其中神经毒性按照奥沙利铂Levi专用感觉神经毒性分级标准判断。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件建立数据库进行统计分析。以Kaplan-Meier法计算生存时间和生存率, 绘制生存曲线, Log-rank法进行显著性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

根据入选标准共29例患者纳入本研究, 其中男性15例(51.7%), 女性14例(48.3%)。年龄31~75岁, 中位年龄55岁。原发肿瘤部位在十二指肠的患者24例(82.8%)。低分化腺癌17例(58.6%), 中、高分化腺癌9例(31.0%), 黏液腺癌2例(6.9%), 分化程度不详者1例(3.4%)。最常见的转移部位为远处淋巴结(65.5%)和肝脏(55.2%), 15例(51.7%)患者有 ≥ 2 个部位的转移。10例(34.5%)患者接受替吉奥联合奥沙利铂的治疗为二线或三线化疗(表1)。

2.2 治疗效果

中位化疗周期数为4(2~9)个。所有患者均可行疗效评价, CR 2例(6.9%), PR 9例(31.0%), SD 8例(27.6%), PD 10例(34.5%); RR

及DCR分别为37.9%和65.5%。

随访截止日期为2013年6月5日, 中位随访时间14.7(3.6~31.5)个月, 无一例患者失访。本

表 1 患者基线临床特征

Tab. 1 Patients' clinical characteristics	
Characteristic	n(%)
Age/year	
Median	55
Range	31-75
Gender	
Male	15(51.7)
Female	14(48.3)
ECOG performance status	
0	10(34.5)
1	12(41.4)
2	7(24.1)
Tumor location	
Duodenum	24(82.8)
Jejunum or ileum	5(17.2)
Primary treatment	
Surgery	11(37.9)
No surgery	18(62.1)
Primary chemotherapy	
First line	19(65.5)
Second line	8(27.6)
Third line	2(6.9)
Disease status	
Locally advanced	1(3.4)
Metastatic	28(96.6)
Sites of metastasis	
Lymph node	19(65.5)
Liver	16(55.2)
Lung	9(31.0)
Bone	2(6.9)
Other sites	6(20.7)

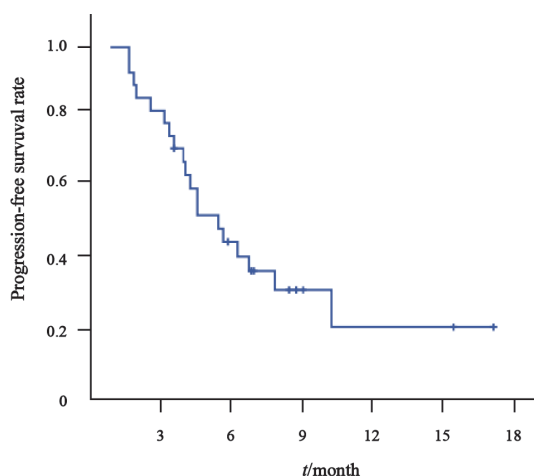


图 1 无进展生存期Kaplan-Meier曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curve of progression free survival

组mPFS为5.4个月(95%CI: 3.6~7.2, 图1)。mOS为13.2个月(95%CI: 6.7~19.7, 图2)。

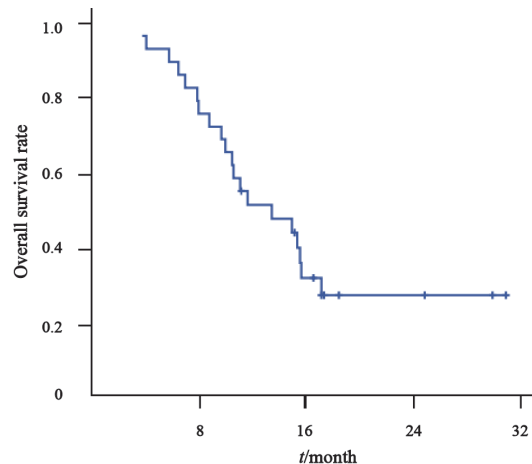


图 2 总生存期Kaplan-Meier曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier curve of overall survival

2.3 患者特征与总生存期

基于患者临床特征的亚组分析显示, 空肠和回肠来源的腺瘤患者mOS较十二指肠腺瘤患者有延长趋势, 但差异无统计学意义(Log-rank test, $P=0.149$)。体力状况差(PS=2分)的患者mOS显著缩短(7.6个月 vs 15.3个月, $P<0.001$)。>2个部位转移患者的mOS(6.7个月, 95%CI: 3.1~10.3)明显短于0~2个部位转移患者(15.3个月, 95%CI: 14.3~16.3, $P<0.001$)。替吉奥联合奥沙利铂为一线化疗的患者mOS显著长于曾接受姑息化疗的患者($P=0.022$, 表2, 图3)。

2.4 不良反应

29例患者进行了不良反应的评价, 不良反应以 I / II 度为主(表3), 经对症处理后缓解, 不影响下一周期的化疗。常见的血液学不良反应包括: 中性粒细胞减少48.3%(14/29)、贫血24.1%(7/29)、血小板减少17.2%(5/29)。常见的非血液学不良反应包括: 食欲下降58.6%(17/29)、恶心及呕吐55.2%(16/29)、周围神经毒性41.4%(12/29)、乏力24.1%(7/29)和腹泻13.8%(4/29)。

表 2 总生存期亚组分析

Tab. 2 Overall survival stratified by characteristics

Characteristics	mOS/month	95%CI	P value
Gender			
Male	15.1	6.8-23.4	0.452
Female	10.8	8.6-13.0	
ECOG			
0-1	15.3	14.3-16.3	<0.001
2	7.6	5.3-9.9	
Tumor location			
Duodenum	10.8	7.4-14.2	0.149
Jejunum or ileum	13.2	6.7-19.7	
Primary treatment			
Surgery	15.4	9.2-21.6	0.561
No surgery	10.2	6.7-13.7	
First line chemotherapy			
Yes	15.3	14.7-15.9	0.022
No	9.4	6.8-12.0	
Sites of metastasis			
0-2	15.3	14.3-16.3	<0.001
>2	6.7	3.1-10.3	

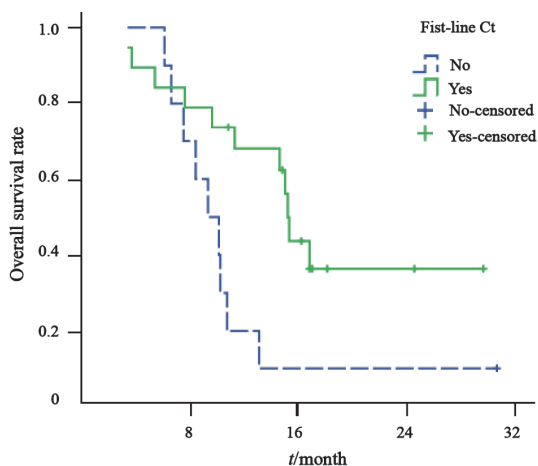


图 3 一线化疗与否患者的生存曲线

Fig. 3 Overall survival of patients with first line chemotherapy or not

表 3 化疗相关不良反应

Tab. 3 Chemotherapy related adverse events

Adverse events	Classification (n)	
	I / II	III/IV
Hematologic		
Neutropenia	12	2
Febrile neutropenia	0	0
Anemia	6	1
Thrombopenia	5	0
Non-hematologic		
Fatigue	7	0
Anorexia	17	0
Nausea/vomiting	15	1
Diarrhea	4	0
ALT	3	0
Hand-foot syndrome	1	0
Sensory neuropathy	11	1
Rash	2	0

3 讨 论

小肠癌的发病率相对较低，导致晚期小肠癌尚无标准化疗方案。由于小肠癌与大肠癌在病因和发病机制上有一定的相似性，小肠癌的化疗常借鉴大肠癌的方案^[4,6]。FOLFOX可能是晚期小肠癌最有效的化疗方

案之一。MD Anderson癌症中心的回顾性研究显示，与其他方案相比，接受5-FU和铂类方案化疗的晚期小肠癌患者的客观缓解率更高(46% vs 16%, $P=0.02$)^[7]。法国的多中心回顾性研究进一步表明，与DDP/5-FU相比，FOLFOX方案mPFS(4.8个月 vs 6.9个月, $P=0.02$)和mOS(9.3个月 vs 17.8个月, $P=0.04$)均更

优^[8]。王凌云等^[9]回顾性研究了国内3家肿瘤中心接受FOLFOX或XELOX方案一线化疗的晚期小肠癌34例, RR及DCR分别为32.3%和61.7%。mPFS和mOS分别为6.3个月和14.2个月。

目前, 仅有两项关于晚期小肠癌化疗的前瞻性研究报道, 均为II期临床研究。一项是美国ECOG开展的多中心研究, 采用5-FU联合丝裂霉素、多柔比星(FAM方案)一线治疗进展期小肠和壶腹部腺癌39例, RR为18.4%, mPFS为5.0个月, mOS为8.0个月^[10]。2009年, MD Anderson癌症中心报道了卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX方案)一线治疗晚期小肠和壶腹部腺癌的II期临床研究结果, 共入组30例患者, RR达50%, mPFS为11.3个月, mOS为20.4个月^[11]。这两项研究的近期和远期疗效均相距甚远, 考虑与化疗方案本身的作用不同外, 还与入组患者的临床特征和体力状况不匹配有关。此外, XELOX方案联合伊立替康或贝伐单抗方案一线治疗晚期小肠腺癌的II期临床试验正在开展, 其研究结果值得我们期待^[4]。

替吉奥是新一代的氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂, 由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成, 给药方便, 在进展期胃癌的治疗中显示出较好的疗效与安全性^[12]。国外个案报道替吉奥治疗小肠癌获得了良好效果^[13]。本研究采用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期小肠癌患者29例, RR为37.9%, mPFS为5.4个月, mOS为13.2个月, 稍差于相关的文献报道^[9,11]。分析与下列原因有关: ①纳入标准不同, 文献纳入患者均为一线化疗, 而本研究未加以限制, 34.5%(10/29)的患者为二线或三线化疗, 且亚组分析结果显示, 一线化疗与非一线化疗患者的mOS差异有统计学意义(15.3个月 vs 9.4个月, $P=0.022$)。②患者临床特征不同, 本组患者大多体力状况较差, 24.1%(7/29)患者ECOG评分2分; 病程相对较长, 20.7%(6/29)患者存在>2个部位的转移。Log-rank检验显示, 上述临床特征均是影响患者生存时间的因素, 与Koo等^[14]的报道相仿。

本研究最常见的化疗相关不良反应, 如骨髓抑制、胃肠道反应、乏力、周围神经病变和皮疹等, 大多为轻至中度, 经对症处理后缓解, 无需下调化疗药物剂量。

总之, 本研究采用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期小肠癌的结果初步证实, 该化疗方案安全有效。由于本研究为单中心的回顾性分析, 入组患者可能存在选择性偏倚, 因此, 替吉奥联合奥沙利铂能否成为晚期小肠癌的标准化疗方案仍需要大样本前瞻性的临床研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] BILIMORIA K Y, BENTREM D J, WAYNE J D, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1): 63-71.
- [2] LU Y, FRÖBOM R, LAGERGREN J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(3): e158-163.
- [3] APARICIO T, SVRCEK M, ZAAANAN A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12): 3057-3066.
- [4] RAGHAV K, OVERMAN M J. Small bowel adenocarcinomas—existing evidence and evolving paradigms [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(9): 534-544.
- [5] HALFDANARSON T R, GROTHEY A. Establishing a standard of care for small bowel adenocarcinomas: challenges and lessons learned [J]. *Oncologist*, 2012, 17(9): 1133-1134.
- [6] SPERANZA G, DOROSHOW J H, KUMMAR S. Adenocarcinoma of the small bowel: changes in the landscape? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22 (4): 387-393.
- [7] OVERMAN M J, KOPETZ S, WEN S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 113 (8): 2038-2045.
- [8] ZAAANAN A, COSTES L, GAUTHIER M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1786-1793.
- [9] 王凌云, 张乐, 邓燕明, 等. 氟尿嘧啶类联合奥沙利铂方案治疗晚期转移性小肠癌的回顾性多中心研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(7): 399-403.
- [10] GIBSON M K, HOLCROFT C A, KVOLS L K, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2005, 10(2): 132-137.
- [11] OVERMAN M J, VARADHACHARY G R, KOPETZ S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced

adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2598-2603.

[12] BOKU N, YAMAMOTO S, FUKUDA H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(11): 1063-1069.

[13] AOKI Y, KAMEDA A, MIYAHARA E, et al. A patient with small intestinal cancer and extensive lymph node metastasis who responded to S-1 [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(5): 927-930.

[14] KOO D H, YUN S C, HONG Y S, et al. Systemic chemotherapy for treatment of advanced small bowel adenocarcinoma with prognostic factor analysis: retrospective study [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 205.

(收稿日期: 2013-06-11 修回日期: 2014-01-03)

欢迎订阅2014年《循证医学》杂志

《循证医学》是经国家新闻出版署批准, 广东省卫生厅主管, 由广东省循证医学研究中心、广东省人民医院和中山大学附属第三医院主办的医学学术期刊。现为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”, 《CNKI中国期刊全文数据库》、“万方数据—数字化期刊群”全文收录期刊, “中国学术期刊综合评价数据库”统计源期刊, 《中国科学引文数据库》、《中国生物医学文献数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中文生物医学期刊文献数据库》、《中文科技期刊数据库》来源期刊, 荣获首届《CAJ-CD规范》执行优秀期刊奖。

主编吴一龙(广东省人民医院副院长、广东省人民医院肿瘤中心主任、广东省肺癌研究所所长、广东省循证医学研究中心主任, 中山大学、南方医科大学、汕头大学、广东省心血管病研究所肿瘤学教授, 博士生导师)。本刊以广大医药卫生技术人员和医疗、教学、科研管理工作者为读者对象, 立足临床医学, 介绍循证医学(evidence-based medicine, EBM)的理念、方法及相关知识, 探讨符合中国国情的循证医学实践, 促进国内外医学学术交流和医学科学发展。

本刊以临床实践指导性为特色, 设置的主要栏目有: 先睹为快、述评、特别报告、循证评价、论著(包括诊断性研究、疗效研究、病因学研究、疾病的预后研究等)、证据的寻求与评价、循证医学中的医学统计学问题、循证医学理论与方法研究、综述与讲座、教育与争鸣、循证医学在线、循证病例讨论、临床指引与共识等。诚挚欢迎投稿。

《循证医学》杂志的国际标准刊号: ISSN 1671-5144, 国内统一刊号: CN 44-1548, 双月刊、大16开本、64页, 国内定价每期10元, 全年60元。欲订阅者请从全国各地邮局订购, 邮发代号 46-326, 也可直接从本刊编辑部邮购。欢迎新老朋友订阅本刊。

地址: 广州市中山二路106号广东省人民医院《循证医学》编辑部(510080)。

电话: 020-83844620, 020-83827812-51482;

传真: 020-83844620

网址: www.jebm.cn

E-mail: xzyxzz@163.net

《循证医学编辑部》