

多西他赛单药用于晚期食管鳞癌二线治疗的疗效分析

洪国标, 肖建军

(绍兴第二医院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: [目的] 探讨多西他赛在晚期食管鳞癌患者二线治疗中的疗效及不良反应。[方法] 回顾性分析 85 例晚期食管鳞癌患者, 所有患者均为一线治疗进展后采用二线多西他赛治疗。Kaplan-Meier 法进行生存分析。Cox 法对影响患者预后的因素进行多因素分析。[结果] 患者中位无进展生存期为 3.5 个月, 中位生存期为 5.5 个月。一线化疗达到部分缓解的患者多西他赛治疗疗效优于一线治疗后稳定及进展的患者(4.0 个月 vs 3.2 个月, $P=0.015$)。多数患者能够耐受不良反应, 发生 III~IV 度不良反应的患者比例为 25.8%。[结论] 多西他赛在二线食管鳞癌患者中有一定的疗效。一线治疗中疗效好的患者采用多西他赛二线治疗疗效较好。

关键词: 食管肿瘤; 鳞状细胞; 多西他赛; 化学药物治疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)06-0499-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.06.B012

Efficacy of Single Agent Docetaxel as Second-line Chemotherapy in the Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer

HONG Guo-biao, XIAO Jian-jun

(Shaoxing No.2 People's Hospital, Shaoxing 312000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical efficacy and toxicity of advanced esophageal squamous cell carcinoma who received second-line docetaxel chemotherapy after failure of first-line treatment. [Methods] We retrospectively reviewed eighty-five patients who received second-line docetaxel chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. [Results] The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 3.5 and 5.5 months, respectively. Response to first-line chemotherapy was a favorable prognostic factor for PFS compare with non-response patients (4.0 months vs. 3.2 months, $P=0.015$). Toxicities of the docetaxel regimen were manageable and the frequency of grade 3/4 toxicities was 25.8%. [Conclusions] Patients with docetaxel second-line treatment obtain a moderate PFS advantage in advanced ESCC. Response to first-line chemotherapy is a favorable prognostic factor for PFS of second-line chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma.

Subject words: esophageal neoplasms; squamous cell; docetaxel; chemotherapy

食管癌是目前发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1]。我国食管癌居恶性肿瘤死亡的第 4 位。西方国家食管癌五年生存率为 10% 左右, 而发展中国家五年生存率低于发达国家^[2]。对晚期食管鳞癌来讲, 无法通过手术达到根治, 而姑息化疗是首选的治疗

手段。多项研究均显示, 食管癌一线化疗较最佳支持治疗显著延长了晚期食管癌患者的生存时间^[3,4]。目前研究较多的一线治疗方案是基于氟尿嘧啶为基础的含铂方案化疗。大约 30%~50% 的患者在一线化疗后能达到部分缓解。对于一线治疗进展的患者, 研究显示, 约有 40% 的患者可以有机会接受后续的姑息化疗。但目前还缺少相关的临床研究, 也无标准治疗方案。多西他赛为微管类抑制剂, 在多种实体肿瘤中

通讯作者: 洪国标, 副主任医师, 学士; 绍兴第二医院肿瘤内科, 浙江省绍兴市越城区延安路 123 号(312000); E-mail: hgb1973@163.com
收稿日期: 2014-12-04; **修回日期:** 2015-03-17

均显示出良好的疗效。一项多中心Ⅲ期临床研究显示在食管腺癌患者中较安慰剂显著延长了患者的无进展生存期及总生存期,且耐受性良好^[5]。但多西他赛方案作为二线食管鳞癌患者的疗效及安全性还缺少相关的研究。本研究通过分析本院晚期食管鳞癌患者一线治疗进展后采用多西他赛方案行二线治疗的疗效及安全性,为晚期食管鳞癌患者选择二线方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2000 年 1 月到 2013 年 1 月在绍兴第二医院就诊的食管鳞癌患者。食管癌的分期标准采用 2009 年 AJCC-TNM 分期。本研究的纳入标准包括:①病理或细胞学确诊的食管鳞状细胞癌;②所有患者均接受过一线化疗,且根据 RECIST1.1 标准出现复发;③肿瘤复发或转移通过胸腹部 CT、骨扫描等来明确;④二线多西他赛治疗过程中未接受局部治疗,包括局部放疗及射频治疗等;⑤至少有一个可测量的病灶,且体能状况评分为 0~2 分。

最终,共纳入 85 例患者,其中男性 79 例,女性 6 例。中位年龄为 57 岁。PS 评分为 0~1 分的患者共 62 例,2 分共 23 例。所有患者一线方案均为氟尿嘧啶联合铂类。一线治疗中,34 例患者联合放疗,51 例患者单纯化疗(Table 1)。

1.2 治疗方法

多西他赛静脉滴注 60min,剂量为 75mg/m²。每 21 天为 1 个周期。治疗期间根据需要需要使用粒细胞集落刺激因子、白介素 11、止吐、抗感染等对症支持治疗。

1.3 疗效及不良反应评定标准

根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1 评价近期疗效,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。近期有效率(objective response rate,ORR)=(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%。疾病控制率(disease control rate,DCR)=(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD)×100%。每周复查血常规,每周期复查肝肾功能、心电图、B 超等,

Table 1 Demographic characteristics of the study population

Characteristics	N
Gender	
Male	79
Female	6
Age(years)	
Range	31~78
Median	57
< 60	47
≥60	38
ECOG PS	
0~1	62
2	23
Radiotherapy in first-line treatment	
Yes	34
No	51
Metastatic sites	
Lymph node	25
Lung	21
Liver	18
Bone	13
Others	8
Response to first-line	
CR+PR	41
SD+PD	44

每 2 个化疗周期评价疗效直至疾病进展。按 NCI 常见毒性分级标准(CTC 3.0 版)评价不良反应。

1.4 随访和生存分析

末次随访时间为 2014 年 6 月 1 日。85 例患者中 1 例患者无法获取总生存期。总生存期(overall survival,OS)定义为患者自多西他赛治疗起至患者死亡或末次随访时间。无进展生存期(progression-free survival,PFS)定义为患者自多西他赛治疗开始至明确为进展的时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,PFS 和 OS 的分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价

85 例患者中,CR 0 例,PR 18 例,SD 33 例,PD 34 例,ORR 为 21.2%,DCR 为 60.0%。所有患者的中

位无进展生存期为 3.5 个月 (Figure 1), 中位总生存期为 5.5 个月 (Figure 2)。

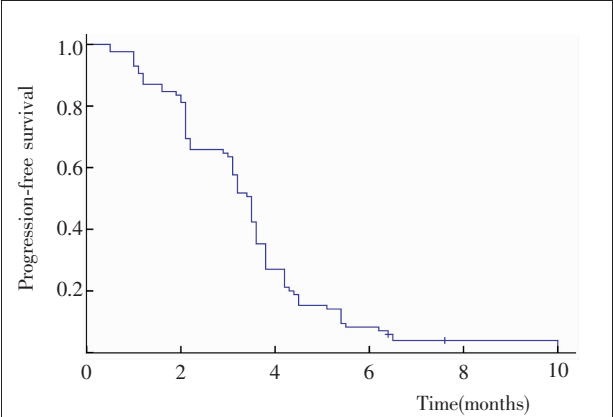


Figure 1 Progression-free survival in the 85 patients

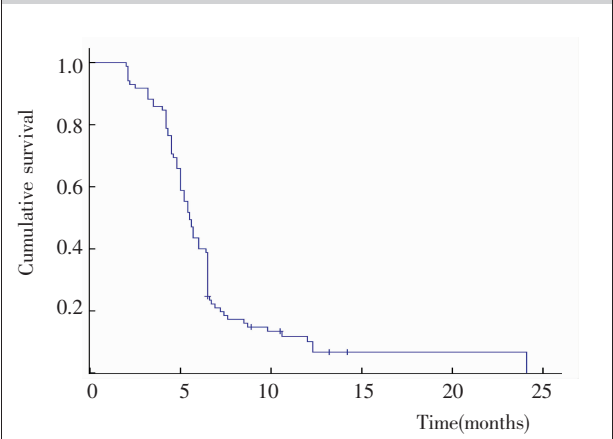


Figure 2 Overall survival in the 85 patients

2.2 单因素和多因素分析

单因素分析显示,患者性别(3.5 个月 vs 3.0 个月, $P=0.51$)、年龄(3.5 个月 vs 3.0 个月, $P=0.25$)与无进展生存期无相关性。体能状况评分为 0~1 分的患者中位无进展生存期优于体能状况评分为 2 分的患者(4.0 个月 vs 3.0 个月, $P=0.020$),一线治疗过程中显效(CR+PR)的患者中位无进展生存期长于不显效(SD+PD)的患者(4.0 个月 vs 3.2 个月, $P=0.015$) (Table 2, Figure 3)。总生存期亦与患者性别、年龄无关,而与体能状况评分、一线治疗疗效相关。将患者的性别、年龄、体能状况评分、一线治疗疗效纳入多因素分析中, 体能状况评分及一线治疗反应影响患

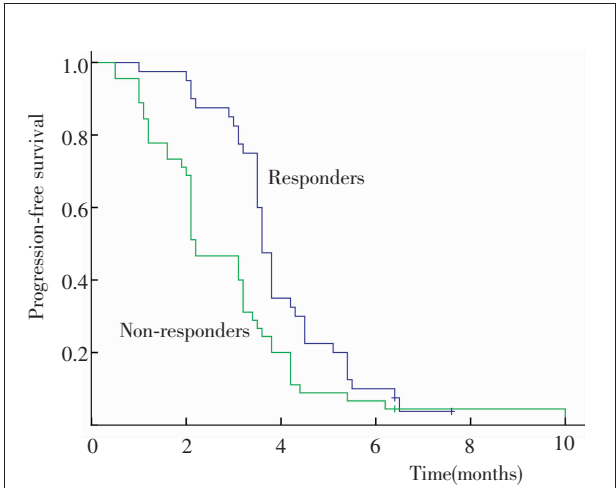


Figure 3 Progression-free survival of second-line docetaxel-based treatment according to first-line efficacy

Table 2 Univariate analysis of PFS and OS in second-line docetaxel-based treatment

Characteristics	PFS			OS		
	Time(months)	95%CI	P	Time(months)	95%CI	P
Gender						
Male	3.5	3.2~3.8	0.510	6.0	5.0~7.0	0.54
Female	3.0	0.9~4.2		4.5	3.5~5.7	
Age(years)						
< 60	3.5	3.0~4.8	0.250	6.0	5.0~6.5	0.21
≥60	3.0	2.0~4.0		5.0	4.0~5.8	
ECOG PS						
0~1	4.0	3.0~4.8	0.020	6.0	4.5~6.5	0.041
2	3.0	2.0~4.4		4.2	3.0~5.5	
Radiotherapy in first-line treatment						
Yes	3.0	2.5~3.8	0.241	5.2	4.8~6.7	0.415
No	3.5	3.0~4.2		6.2	5.8~7.1	
Response to first-line						
CR+PR	4.0	3.0~4.8	0.015	6.5	5.2~7.0	0.042
SD+PD	3.2	1.6~3.8		5.0	4.0~5.7	

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of PFS and OS in second-line treatment

	PFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender	0.56	0.42~2.40	0.870	1.02	0.55~2.12	0.650
Age(years)	0.73	0.51~1.47	0.250	0.35	0.25~1.35	0.190
Response to first-line	1.12	1.02~2.16	0.042	1.53	0.02~2.54	0.048
Performance score	1.66	1.12~2.03	0.038	1.45	1.05~3.11	0.045

者的无进展生存期及总生存期，而性别和年龄与患者的无进展生存期和总生存期不相关(Table 3)。

2.3 不良反应

多数患者的不良反应为Ⅰ~Ⅱ度,发生Ⅲ~Ⅳ度不良反应的患者比例为 25.8%(22/85),其中粒细胞计数降低、脱发、乏力发生率较高。8 例患者因Ⅳ度不良反应降低治疗剂量,3 例患者因不良反应拒绝进一步治疗。无因不良反应死亡的患者。

3 讨 论

本研究通过回顾性分析 85 例晚期食管鳞癌患者采用多西他赛方案二线治疗的疗效和安全性,结果表明多西他赛在晚期食管鳞癌患者中有一定的临床疗效。

部分研究探讨了不同化疗方案在晚期食管癌中的疗效,包括含氟尿嘧啶类药物的方案及含铂类药物的方案等。但多数研究探讨的是一线食管鳞癌患者的疗效。在二线治疗中目前还缺少标准治疗方案。一项荟萃分析探讨了二线食管癌化疗的临床疗效,共纳入 25 项临床研究,二线治疗方案包括基于多西他赛方案、长春瑞滨方案、吉非替尼方案、西妥昔单抗方案等。研究显示,不同多种药物对食管癌显示出了一定的疗效,但多数研究为回顾性分析,且纳入的样本量均较小^[6]。

多西他赛是目前临床上广泛使用的细胞毒类化疗药物,在多种实体肿瘤中多西他赛治疗均显示了较好的治疗疗效。该药物可以加强微管蛋白聚合作用和抑制微管解聚作用,导致形成稳定的非功能性微管束,因而破坏肿瘤细胞的有丝分裂,从而达到抗肿瘤的效果。部分小样本的研究也探讨了多西他赛单药或联合铂类药物作为食管鳞癌中的疗效及安全性^[7-17]。这些研究显示,患者的客观有效率为 0%到 50%,而中位无进展生存期为 3.3 个月到 6.5 个月,生存时间集中在 5.1 个月到 11.4 个月^[6]。本研究通过 85 例晚期食管鳞癌患者多西他赛治疗的疗效分

析显示患者中位无进展生存时间为 3.5 个月,中位生存时间为 5.5 个月,与既往回顾性研究的结果相近。据我们所知,本研究是目前样本量最大的临床研究。

由于目前还缺少相关的前瞻性临床研究,且回顾性分析的样本量较小,目前还缺少研究探讨影响二线治疗的预后和预测因素。Song 等^[18]的一项回顾性研究显示,一线食管鳞癌化疗效果较好的患者,二线化疗疗效优于一线化疗中耐药的患者。本研究显示,一线治疗的疗效是影响多西他赛二线治疗疗效的预测因素。这与 Song 等研究的结果相近。但由于均为回顾性分析,还需要大样本前瞻性研究来进一步证实。

本研究显示,多西他赛二线治疗晚期食管鳞癌有一定的疗效。一线治疗过程中取得缓解的患者其治疗疗效更佳。未来需要进一步通过前瞻性的研究探讨多西他赛在晚期食管鳞癌中的疗效。

参考文献:

[1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30.

[2] Yang L,Parkin DM,Li L,et al. Time trends in cancer mortality in China:1987-1999[J]. Int J Cancer,2003,106 (5):771-783.

[3] Udagawa H. Chemoradiotherapy:its effectiveness,toxicity, and perspective in the treatment of esophageal cancer[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2009,15(6):359-361.

[4] Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus:results and commentary[J]. Semin Oncol,1994,21(4):474-482.

[5] Ford HE,Marshall A,Bridgewater JA,et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophago-gastric adenocarcinoma (COUGAR-02):an open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol,2014, 15(1):78-86.

[6] Thallinger CM,Raderer M,Hejna M. Esophageal cancer:a critical evaluation of systemic second-line therapy [J]. J Clin Oncol,2011,29 (35):4709-4714.

- [7] Jin J, Xu X, Wang F, et al. Second-line combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for cisplatin-pretreated refractory metastatic/recurrent esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(8): 1017-1021.
- [8] Tanaka T, Fujita H, Sueyoshi S, et al. Second-line combination chemotherapy with docetaxel for cisplatin-pretreated refractory metastatic esophageal cancer: a preliminary report of initial experience[J]. Chemotherapy, 2007, 53(6): 449-453.
- [9] Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, et al. Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2007, 12(3): 224-227.
- [10] Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting[J]. Dis Esophagus, 2006, 19(6): 473-476.
- [11] Yoshioka T, Sakayori M, Kato S, et al. Dose escalation study of docetaxel and nedaplatin in patients with relapsed or refractory squamous cell carcinoma of the esophagus pretreated using cisplatin, 5-fluorouracil, and radiation[J]. Int J Clin Oncol, 2006, 11(6): 454-460.
- [12] Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(6): 955-959.
- [13] Nakajima Y, Suzuki T, Haruki S, et al. A pilot trial of docetaxel and nedaplatin in cisplatin pretreated relapsed or refractory esophageal squamous cell cancer [J]. Hepato-gastroenterology, 2008, 55(86-87): 1631-1635.
- [14] Anderson SE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel in previously treated patients with advanced esophageal cancer[J]. Cancer Invest, 2003, 21(4): 512-516.
- [15] Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, et al. Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89(4): 630-633.
- [16] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma; European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group [J]. J Clin Oncol, 1996, 14(1): 164-170.
- [17] Wang M, Gu J, Wang HX, et al. Retrospective study of gemcitabine based chemotherapy for unresectable or recurrent esophagus squamous cell carcinoma refractory to first line chemotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(8): 4153-4156.
- [18] Song Z, Zhang Y. Second-line docetaxel-based chemotherapy after failure of fluorouracil-based first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncol Targets Ther, 2014, 7: 1875-1881.

《肿瘤微创和超声介入新技术及临床应用》国家级继续教育学习班【2015-09-02-168 (国)】预告

“肿瘤微创和超声介入新技术及临床应用”国家级继续教育学习班将于 2015 年 8 月 14~16 日在浙江杭州举行。会议由中华医学会超声医学分会介入学组、浙江省医学会超声医学分会和浙江省肿瘤医院联合主办, 肿瘤学杂志社承办, 《中国肿瘤》编辑部协办。会议期间将有众多来自全国从事超声学及肿瘤学专家、学者和同道, 共聚一堂, 紧紧围绕肿瘤影像学领域的新理论、新知识、新技术、新方法和临床实践, 突出微创介入、超声造影等特色, 突出超声介入学科建设系统化、规范化、专业化理念, 交流和展示肿瘤超声学领域近年来取得的新进展, 探讨和展望学科发展的前景。与会者可获得国家级继续医学教育 I 类学分 10 分(项目编号: 2015-09-02-168 (国))。大会主要专题有: 消化系统、泌尿系统及浅表介入超声诊断及治疗; 射频/微波/激光等在恶性肿瘤消融治疗中的应用; 射频/微波/HIFU 等在子宫肌瘤、子宫腺肌症等消融治疗中的应用; 射频/微波等在甲状腺肿瘤消融治疗中的应用; 超声引导下微创旋切技术在乳腺肿瘤中的应用; 超声引导下各种穿刺活检技术及其它介入新方法; 超声影像融合技术在介入诊断及治疗中的应用; 超声内镜技术临床应用; 粒子植入临床应用; 超声引导下硬化治疗技术的临床应用; 超声造影技术应用及其研究进展; 超声介入门诊与病房管理。

详情请点击 <http://www.chinaoncology.cn>