

甘氨双唑钠(CM-Na)联合同期放化疗治疗 中晚期食管癌的Ⅱ期临床研究

杨捷^{1,2}, 刘孟忠^{1,2}, 蔡玲^{1,2}, 胡永红^{1,2},
刘慧^{1,2}, 李巧巧^{1,2}, 崔念基^{1,2}

Phase II Clinical Trial of Sodium Glyci-didazole (CM-Na) Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Advanced Esophageal Carcinoma

YANG Jie^{1,2}, LIU Meng-Zhong^{1,2}, CAI Ling^{1,2}, HU Yong-Hong^{1,2},
LIU Hui^{1,2}, LI Qiao-Qiao^{1,2}, CUI Nian-Ji^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
放疗科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Department of Radiation
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:刘孟忠

Correspondence to:LIU Meng-Zhong
Tel:86-20-87343492
E-mail:bedgoody@pub.guangzhou
.com.cn

基金项目:广东省科委基金
(No. 2004B30301016)

Grant: Research Fund from
Science Committee of Guangdong
Province (No. 2004B30301016)

收稿日期:2007-03-12
修回日期:2008-03-26

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Although concurrent radiochemotherapy is popularly accepted as a standard treatment for advanced esophageal carcinoma, there is still great room to improve the clinical efficacy. This phase II clinical trial was to further verify the efficacy of sodium glyci-didazole (CM-Na), as a valid sensitizer, combined with concurrent radiochemotherapy on advanced esophageal carcinoma, and observe adverse events. METHODS: A total of 37 patients with esophageal carcinoma received radiotherapy at a dose of 54-60 Gy to the gross tumor volume (GTV) and a course of PF regimen [continuous intravenous drip of cisplatin $20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$ and 5-fluorouracil (5-FU) $500 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$ on Days 1-5] every 3 weeks. All patients were given intravenous drip of CM-Na $700 \text{ mg}/\text{m}^2$ at 1 h before irradiation or chemotherapy three times weekly. RESULTS: All patients completed the treatment. Three months after treatment, 16 (43.2%) patients achieved complete remission (CR) and 17 (46.0%) achieved partial remission (PR); the overall response rate was 89.2%. The 1- and 2-year survival rates were 78.6% and 48.7%. The median survival time was 23.2 months. The occurrence rate of grade III adverse events was 21.6%; no neurotoxicity was observed. CONCLUSION: Concurrent chemoradiotherapy combined with CM-Na could enhance the response rate and prolong survival of the patients with advanced esophageal carcinoma. KEYWORDS: Esophageal neoplasm; Concurrent radiochemotherapy; Radiosensitizer; CM-Na

【摘要】背景与目的:同期放化疗是中晚期食管癌的标准治疗方案,但局部控制率及总生存率仍亟待提高。本研究旨在进一步观察乏氧细胞增敏剂甘氨双唑钠(sodium glyci-didazole,CM-Na)联合同期放化疗治疗中晚期食管癌的近期疗效及不良反应,并评价生存情况。方法:37例中晚期食管癌患者接受同期放化疗及CM-Na增敏治疗。采用常规分割连续照射,总剂量54-64 Gy;同期化疗予顺铂 $20 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$ 加氟尿嘧啶 $500 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$,连续静脉滴注5天,分别于放疗第1、4周实行。根据I期临床研究推荐剂量,采用CM-Na $700 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$,每周一、三、五于放(化)疗前1 h内给药。结果:治疗结束后3个月复查时,CR 16例(43.2%),PR 17例(46.0%),总有效率为89.2%。随访结果显示,本组患者的中位生存时间23.2个月,1年、2年总生存率分别为78.6%与48.7%。Ⅲ度不良反应发生率21.6%,以血液系统为主,经临床干预不影响治疗进程;未发现神经系统毒性。结论:在I期临床研究推荐剂量下,CM-Na联合同期放化疗对提高中晚期食管癌临床缓解率及生存率有一定意义。

关键词:食管肿瘤;同期放化疗;放射增敏剂;甘氨双唑钠

中图分类号:R735.7 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2008)06-0622-05

目前同期放化疗治疗中晚期食管癌已在临床广泛应用,较单纯放疗提高了患者的局控率及总生存率,但治疗失败的主要原因仍是局部未控及复发。研究表明,实体瘤中存在的10%~50%的乏氧细胞是影响肿瘤放化疗疗效的重要因素^[1]。甘氨双唑钠(sodium glyci-didazole,CM-Na)是我国研制的新型硝基咪唑类乏氧细胞增敏剂。前期基础与临床研究证实,CM-Na能选择性提高肿瘤内乏氧细胞的放射敏感性,对食管癌等实体瘤放射增敏效果明显,且与低浓度的铂类化疗药物具有协同抗肿瘤作用。CM-Na联合同期放化疗治疗中晚期食管癌的Ⅰ期临床研究已证实该方案安全性高,有效率达100%^[2]。本研究在Ⅰ期临床试验推荐剂量下进一步扩大病例,观察近期疗效及不良反应,并评价其对生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 入组病例选择

选取中山大学肿瘤防治中心放疗科2005年8月至2006年4月间收治的37例经病理学诊断确诊的食管癌患者。病例入组标准如下:(1)经病理组织学诊断确诊的初治中晚期食管癌患者,有可测量的肿瘤病灶(分期标准:UICC国际TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期,结合Tio等^[3]及李彩英等^[4]改进的方法);(2)年龄18~70岁,体力状况评分(Karnofsky评分,KPS评分)≥70分,预计生存时间超过6个月;(3)肝肾功能正常,心电图基本正常;(4)既往无相关肿瘤手术史和放化疗病史,无器质性神经系统疾病;(5)自愿接受本临床试验并签署知情同意书。患者有以下情况之一者不进入本试验:孕妇和儿童;有神经系统病变,不能清楚叙述治疗反应;有放疗禁忌证;拒绝参加本临床试验者。剔除标准:未用药或用药量少于标准用药量的10%即退出试验的受试者;因药品不良反应退出者不进行疗效评价,但纳入不良反应的分析。

1.2 一般临床资料

本试验共37例患者入组,其中男性32例,女性5例;中位年龄55岁(26~67岁);中位KPS评分88分(70~90分)。见表1。

1.3 治疗方法

1.3.1 放疗方法 根据中山大学肿瘤防治中心放疗科放射治疗规范实施,具体方案如下:真空袋固定体位,CT模拟(CT-SIM)设计,2~3野等中心交叉照射。大体肿瘤体积(gross tumor target,GTV)包括

表1 37例中晚期食管癌患者的临床资料

Table 1 Clinical data of 37 esophageal carcinoma

patients		
Characteristic	Cases	Percent (%)
Differentiation		
Well	4	10.8
Moderate	19	51.4
Poor	14	37.8
X-ray type		
Polypoid	33	89.2
Varicoid	3	8.1
Ulcerative	1	2.7
Tumor length (cm)		
< 8	25	67.6
≥ 8	12	32.4
Tumor site		
Cervix	4	10.8
Upper thorax	6	16.2
Middle thorax	25	67.6
Lower thorax	2	5.4
T stage		
T3	15	40.5
T4	22	59.5
N stage		
N0	5	13.5
N1	32	86.5
M stage		
M0	22	59.5
M1	15	40.5
Clinical stage		
Ⅲ	16	43.2
Ⅳ	21	56.8

食管原发灶和转移淋巴结,临床靶体积(clinical target volume,CTV)包括亚临床病灶(距食管肿瘤上、下各3 cm正常食管)及区域淋巴引流区,计划靶体积(planning target volume,PTV)在CTV基础上外扩5~8 mm。GTV总剂量54~64 Gy,CTV剂量46~60 Gy,常规分割每次1.8~2.0 Gy,每天1次,每周5天,连续放疗。

1.3.2 化疗方法 采用同期放化疗,化疗方法如下:顺铂(cisplatin,DDP)20 mg·(m²·d)⁻¹加氟尿嘧啶(5-flouruoracil,5-FU)500 mg·(m²·d)⁻¹,连续静脉滴注5天,共2个疗程,分别于放疗第1周及第4周实行。如第一周期化疗中患者出现Ⅳ度骨髓抑制,下一疗程药物剂量减少25%。

1.3.3 CM-Na给药方法 根据CM-Na联合同期放化疗的Ⅰ期临床研究推荐剂量,采用700 mg/m²于放(化)疗前加入到生理盐水100 mL中充分摇匀后

静脉滴注,30 min 内滴完。第 1、4 周于化疗前 1 h 予 CM-Na 静脉滴注,第 2、3、5、6 周隔日 1 次,每周一、三、五共 3 次,用药后 1 h 内接受放疗。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准 治疗结束及治疗后 3 个月时根据 X 线食管钡餐造影及(或)胸部 CT,采用 RECIST 实体瘤的疗效评价标准(2000)评价疗效。完全缓解(complete remission,CR)为所有目标病灶消失;部分缓解(partial remission,PR)为基线病灶长径总和缩小 30%;进展(progression disease,PD)为基线病灶长径总和增加 20%或出现新病灶;稳定(stable disease,SD)为基线病灶长径总和缩小,但未达 PR,或有增加但未达 PD。以上指标均至少维持 4 周。有效率(response rate,RR)为 CR 与 PR 之和。局部控制定义为食管吞钡 X 线片及(或)胸部 CT 显示肿瘤完全消退或治疗结束时有肿瘤残存,但随诊过程中稳定或有缩小、并维持 2 个月以上。生存时间指从第一次放疗或化疗开始计算至末次随访或死亡为止。

1.4.2 不良反应观察指标 不良反应评价采用 CTC2.0 毒性评价标准。血液学毒性包括白细胞、血红蛋白、血小板减少,胃肠道反应包括有无恶心、呕吐、腹泻,皮肤粘膜反应,食管炎,肝肾功能,心脏毒性,中枢神经系统毒性及外周神经毒性。放疗中每周记录患者的症状、体征,复查血常规,每 2 周复查肝肾功能、胸片和心电图,放疗后 1 个月、3 个月复查食管吞钡、血常规、肝肾功能、胸片和心电图等。

1.5 统计学方法

至随访截止日期,因肿瘤死亡者为完全数据,其余为截尾数据。使用 SPSS12.0 软件包进行统计分析,生存率计算采用 Kaplan-Meier 法。

2 结 果

2.1 随访结果

通过电话及书信随访,随访截止日期为 2006 年 12 月 30 日。全组中位随访时间 13 个月,1 例失访,失访者按死亡计算,随访率为 98.5%。

2.2 近期疗效

37 例食管癌患者均按计划完成治疗,治疗结束时 11 例 CR,21 例 PR,有效率为 86.5%;治疗结束后 3 个月复查时疗效达 CR 者 16 例(43.2%),有效率 89.2%(见表 2)。分别有 8 例(50.0%)和 7 例(43.8%)Ⅲ期患者 CR 和 PR,有 8 例(38.1%)和 10 例(47.6%)Ⅳ期患者 CR 和 PR。

表 2 37 例中晚期食管癌患者近期疗效

Table 2 Short-term response of the esophageal carcinoma patients [cases(%)]

Time	CR	PR	SD	PD	RR
After therapy	11(29.7)	21(56.8)	3(8.1)	2(5.4)	32(86.5)
Three months after therapy	16(43.2)	17(46.0)	3(8.1)	1(2.7)	33(89.2)

CR, complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease; RR, response rate.

2.3 生存情况

全组患者生存 25 例,死亡 12 例。10 例死于 PD,其中 6 例为局部未控或复发,其余 4 例远处转移。1 年、2 年局控率分别为 83.8%、71.0%,中位生存时间 23.2 个月,1、2 年总生存率分别为 78.6%、48.7%(见图 1)。

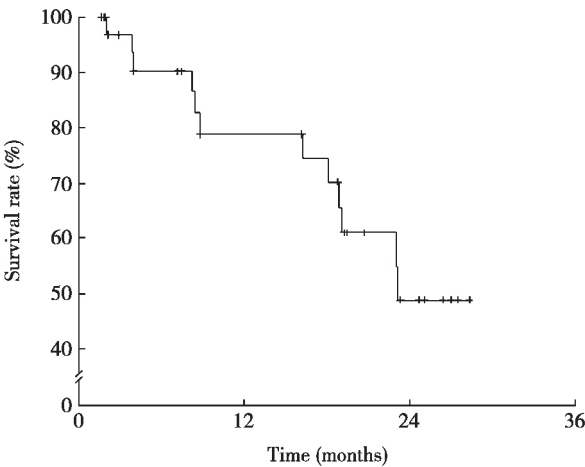


图 1 37 例中晚期食管癌患者的生存情况

Figure 1 Survival curve of 37 patients with advanced esophageal carcinoma

2.4 不良反应

主要不良反应为骨髓抑制、皮肤粘膜反应、胃肠道反应、咽食管炎,未发现心脏、肾脏毒副作用和神经系统毒性。Ⅲ度不良反应总发生率为 21.6%,无Ⅳ度不良反应病例。其中在血液系统方面,Ⅲ度白细胞下降 2 例,血小板减少 1 例,停止放疗及 G-CSF 支持治疗 3~5 d 后恢复至Ⅰ~Ⅱ度后继续完成治疗。非血液系统方面有Ⅲ度粘膜反应(2/37)和Ⅲ度咽食管炎(3/37),但未中断治疗。8.1%(3/37)的患者发生Ⅰ度肝功能损害。全组未出现治疗相关性死亡。见表 3。

3 讨 论

我国是食管癌的高发区,由于早期食管癌症状

表 3 37 例中晚期食管癌患者治疗后的不良反应分析

Table 3 Adverse events in the esophageal carcinoma patients [cases(%)]

Adverse event	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Hematology				
Leukopenia	15(40.6)	12(32.4)	8(21.6)	2(5.4)
Anaemia	22(59.5)	10(27.0)	5(13.5)	0
Thrombocytopenia	28(75.7)	7(18.9)	1 (2.7)	1(2.7)
Non-hematology				
Skin flushing	12(32.4)	18(48.7)	7(18.9)	0
Mucositis	16(43.2)	14(37.9)	5(13.5)	2(5.4)
Stomatitis	16(43.2)	18(48.7)	3 (8.1)	0
Esophagitis	1 (2.7)	19(51.3)	14(37.9)	3(8.1)
ALT elevation	34(91.9)	3 (8.1)	0	0

隐蔽,初诊时 80%以上已为中晚期患者^[5]。放射治疗成为主要治疗手段,但单纯放疗 5 年生存率仅为 10% 左右^[6]。20 世纪 90 年代以来,随着放疗技术的提高和含铂类药物的广泛使用,同期放化疗已成为无法手术切除进展期食管癌的标准治疗方案,但疗效仍亟待提高。而肿瘤乏氧已被证实是多种恶性肿瘤临床疗效欠佳的预后因子,这是由于处于实体肿瘤内层的乏氧细胞对放化疗的抵抗性高于正常细胞。给予常规放疗剂量及化疗强度治疗时,这部分乏氧细胞不易被杀死,影响局控率和近期疗效,最终成为肿瘤复发及转移的根源^[7],这也是食管癌治疗失败的主要原因。

本研究采用的 CM-Na 是我国自行研制的新型硝基咪唑类乏氧细胞增敏剂。它通过转移受损分子上的电子,使射线和化疗药物所致的肿瘤细胞损伤固定及抑制肿瘤细胞中受损 DNA 修复,进而提高放化疗对肿瘤细胞的杀灭作用^[8]。前期基础与临床研究证实,CM-Na 能选择性提高肿瘤内乏氧细胞的放射敏感性,并对联合化疗亦有肯定的增敏作用,在食管癌、头颈部肿瘤及非小细胞肺癌中均有明显的放射增敏效果^[9-11]。

根据近期随机研究报告,食管癌同期化放疗 CR 率为 15%~33%,有效率为 68.3%~91.0%^[12,13]。Iwase 等^[14]报道Ⅲ期食管癌患者同期放化疗后 CR 率与 RR 率分别为 29%、77%,Ⅳ期患者 CR 率与 RR 率分别为 8%、63%。而本组资料显示治疗后 3 个月 CR 率为 43.2%,有效率达 89.2%,提示 CM-Na 可能增加同期放化疗的近期疗效,特别是 CR 率。刘俊等^[15]报道 43 例同期放化组 1、2、3 年局部控制率分别为 79%、65%、51%,低于本组结果。Herskovic 等^[16]报道同期使用 DDP+5-FU 化疗合并放疗(总

量 50 Gy)治疗食管癌的多中心前瞻性Ⅲ期随机临床试验结果显示,1 年、2 年生存率分别为 50%、38%。我院陈尔成等^[17]报道 132 例食管癌患者同期放化疗 1、3 年生存率为 59.1%及 29.1%。Toita 等^[18]报道 30 例Ⅰ~Ⅲ期食管癌患者接受 PF 方案化疗 2 疗程、同期放疗 66.6 Gy,1 年与 2 年生存率分别为 65%及 49%。日本 Kato 等^[19]报道的 22 例不可手术的进展期食管癌患者同期放化疗后 1 年及 2 年生存率仅为 30.7%与 10.2%。相比下,本研究资料均为 T3 及 T4 期食管癌病例,结果显示了较好的局控率,且 1 年及 2 年生存率也有提高的趋势。尽管各报道中患者临床资料及治疗条件有所不同,但仍能在一定程度上提示在中晚期食管癌的综合治疗基础上加入增敏治疗可能通过改善局部控制,为患者带来更好的生存获益。

自 20 世纪 60 年代各国研究增敏剂以来,不同程度的神经毒性或消化道毒性限制了其在国内外上市及临床应用。CM-Na 通过与具有亲水性和亲肿瘤性的化学结构相联接,减弱了药物通过血脑屏障的能力^[20]。在本研究过程中,未发现任何神经系统毒性。由于 CM-Na 对放化疗的协同作用,联合治疗可能加重射线对局部正常组织细胞的损伤以及 5-FU 的胃肠道粘膜反应和顺铂的骨髓抑制,但经临床支持治疗患者均能耐受,顺利完成治疗。在 CM-Na 联合同期放化疗治疗中晚期食管癌的Ⅰ期临床研究中,800 mg·(m²·d)⁻¹ 组出现Ⅲ度以上肝功能损害,而以 700 mg·(m²·d)⁻¹ 作为Ⅱ期临床试验的剂量,进一步证明了本联合治疗方案的试验剂量是安全可行的。

综上所述,本研究显示 CM-Na 联合同期放化疗方案对提高中晚期食管癌患者临床缓解率及 1、2 年生存率有一定意义,且在治疗过程中耐受性良好,未发生严重不良反应。因此拟进一步扩大病例,并随访患者的长期生存情况,建议开展多中心随机前瞻性Ⅲ期临床试验,以证实该方案的临床价值。

[参 考 文 献]

- [1] 闫宇邱,孙伟建,周平坤,等. 放射增敏剂的作用机制及临床研究进展 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2004,24(3):292-294.
- [2] 蔡 玲,刘孟忠,古模发,等. 希美纳联合同期放化疗治疗中晚期食管癌的Ⅰ期临床研究 [J]. 癌症, 2005,24(5):582-586.
- [3] Tio T L, Cohen P P, Coene P P, et al. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma: preoperative

- classification compared to the new (1987) TNM system [J]. Gastroenterology, 1989,96(6):1478-1486.
- [4] 李彩英,刘 明,彭俊杰,等. CT 食管癌改良 T 分期与病理对照研究 [J]. 中国医学影像学技术, 2002,18(3):236-237.
- [5] 施学辉. 我国食管癌放射治疗进展 [J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(5):404-407.
- [6] 殷蔚伯. 食管癌[M]//谷铎之,殷蔚伯,刘泰福,等. 肿瘤放射治疗学. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:493-509.
- [7] 孙 菁,王凤英,高红军,等. 甘氨双唑钠(CMNa)对食管癌放射治疗增敏作用的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2004,12(5):397-399.
- [8] 郑秀龙. 肿瘤放疗增敏剂的研究与应用概况甘氨双唑钠研究论文集 [C]. 上海:第二医科大学出版社, 2001:4-6.
- [9] 刘孟忠,卢泰祥,胡永红,等. 甘氨双唑钠对鼻咽癌放疗增敏作用的临床研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2003,10(3):199-202.
- [10] 顾红芳,万志龙,刘向阳,等. 甘氨双唑钠对食管癌放射治疗增敏作用的研究 [J]. 中国肿瘤, 2005,14(12):825-827.
- [11] 赵 芳,孟祥顺,高建国,等. 甲硝唑氨酸钠对化疗药物增敏作用的实验动物研究 [J]. 肿瘤防治研究, 1994,21(2):70-72.
- [12] Ishida K, Ando N, Yamamoto S, et al. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2004,34(10):615-619.
- [13] 王家明,吕长兴,刘 俊,等. Ⅲ期食管癌同步放化疗与序贯性放化疗疗效比较 [J]. 中国癌症杂志, 2006,16(5):374-377.
- [14] Iwase H, Shimada M, Nakamura M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced and metastatic esophageal cancer: longterm results of a phase II study of UFT/CDDP with radiotherapy [J]. Int J Clin Oncol, 2003,8(5):305-311.
- [15] 刘 俊,吕长兴,王家明,等. 同步放化疗治疗不能手术的食管癌临床结果 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006,15(3):185-187.
- [16] Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus [J]. N Engl J Med, 1992,326(24):1593-1598.
- [17] 陈尔成,刘孟忠,胡永红,等. 不能手术切除行同期放化疗的食管癌患者预后的多因素分析 [J]. 癌症, 2005,24(6):731-734.
- [18] Toita T, Ogawa K, Adachi G, et al. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of thoracic esophagus: feasibility and outcome of large regional field and high-dose external beam boost irradiation [J]. Jpn J Clin Oncol, 2001,31(8):375-381.
- [19] Kato H, Fukuchi M, Manda R, et al. Efficacy and toxicity of nedaplatin and 5-FU with radiation treatment for advanced esophageal carcinomas [J]. Anticancer Res, 2003,23(4):3493-3498.
- [20] 王晓萍,云 松,张新良,等. 放疗增敏剂甘氨双唑钠的Ⅱ期临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2003,8(1):28-32.

[编辑及校对:张 菊]