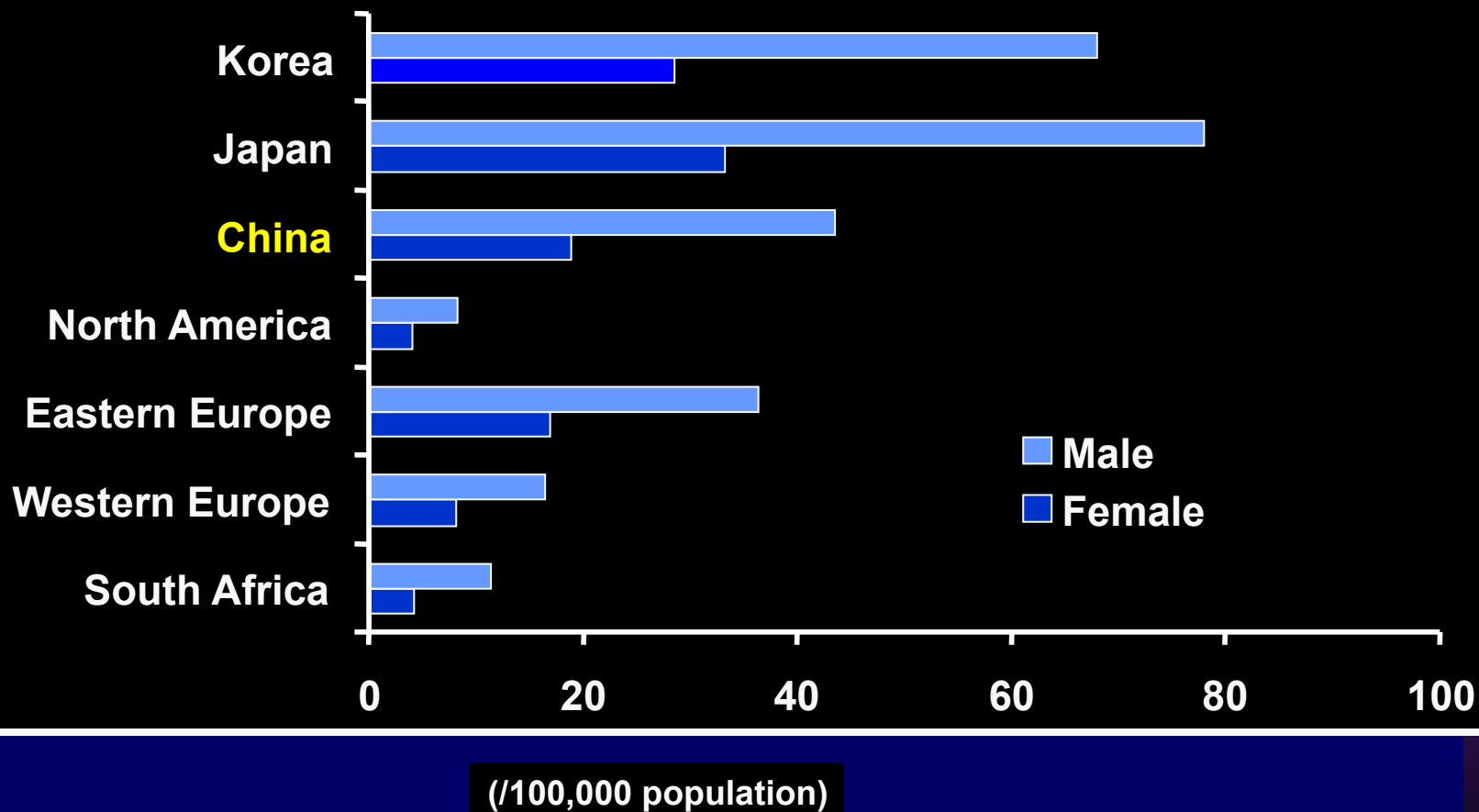


卡培他滨在胃癌化疗中应用

胃癌流行病学

- **胃癌发病率及死亡率：** 在恶性肿瘤中世界第二位，中国大部分农村地区第一位。
- **流行趋势：** 胃癌(窦、体部)发达国家下降, 发展中国家持平或略升, 中国一些城市及地区下降, 农村无下降趋势, 胃食管结合部(GEJ)各国均上升。

胃癌流行病学



临床特点

- **三高:** 发病率高**30—70/10万**,
转移率高**>50%**,
死亡率高**>30/10万**
- **三低:** 早诊断率低**<10%**,
切除率低**<50%**,
五年生存率低**≤50%**

胃癌化学治疗目的

晚期胃癌化疗：

控制肿瘤生长，改善症状，提高生活质量，延长生存时间。

新辅助化疗：

提高手术根治率，为术后化疗提供依据。

辅助化疗：

降低复发危险，提高治愈率、长期生存。

晚期胃癌的化疗现状

- 化疗相对敏感
- 临床疗效一般，主要起姑息作用，但比BSC好；
- ECF、FAMTX、EAP方案的PR30~50%；CR罕见，缓解期短，OS 6~10个月，毒性大；
- “FP、FLP、ECF……在晚期胃癌中不被当作标准治疗方案”，但是常用的试验对照方案；
- 新药临床试验很多，近年大样本量、III期随机、对照试验渐增多，新的试验数据陆续报导。

Chemotherapy in AGC

Taxanes
Oxaliplatin
Capecitabin, S-1
CPT-11,
Biotherapeutics

RR 15% 20-30% 23~72% 40%±

1960' s 1970-80' s 1990' s 2000

5-fu

FAM
FAP
UFTM

FAMTX
EAP, ELF
FUP

ECF, LFEP
5-FU+/-LV/P

OS 4-5m

6-7m

6m

8m ±

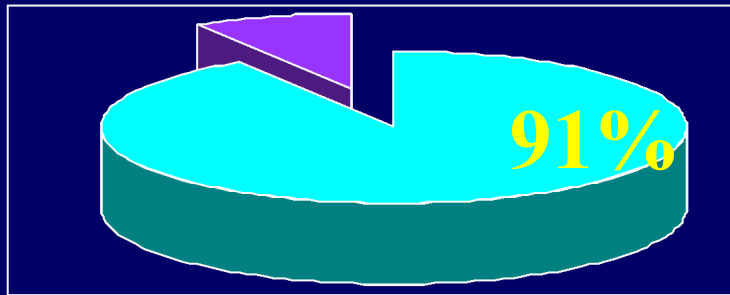
Biotherapeutics

胃癌化疗常用药物

- 5-FU类药物: 5-FU、UFT、*Cape*、*S-1*
- 紫杉类: *DOC/PTX*
- 铂类: *DDP*、*L-OHP(OXA)*
- 拓扑异构酶I抑制剂: *CPT-11 /HCPT*
- 蒽环类等: *EPI*、*MMC*

本世纪AGC全身化疗新药方案研究成主流

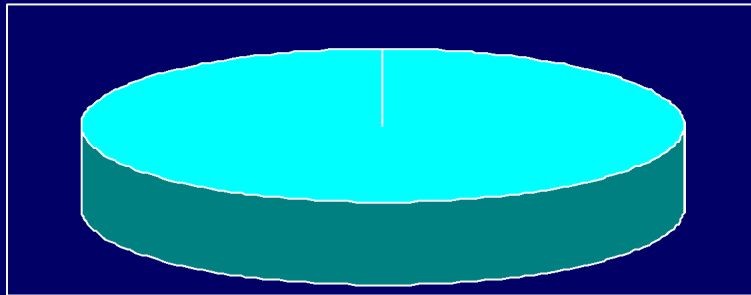
CSCO (2005)



■ OXA, TXT,
TAX, CAPE

■ 其他

ASCO (2005)



■ OXA, TXT,
TAX, CAPE,
S-I, IRI

新药单药一线治疗晚期胃癌有效率

Agent	No	RR (%)	95% CI
PTX		212	24
20-28%			
DOC		157	22
18-26%			
CPT-11		135	17
12-24%			
Cape		69	29
20-38%			
S1		94	
44		34-54%	

化疗方案的组合

1. 5FU/CAPE/S-1
2. DDP+5FU/CAPE/S-1
3. ECF/LFEP
4. CPT-11+5FU/CAPE/S-1
5. 多西紫杉醇/紫杉醇+CAPE/DDP+5FU
6. OXA+CAPE/5FU
7. 分子靶点药物

晚期胃癌系统治疗推荐 (NCCN v. 1. 2006)

Preoperative Chemoradiation

(Recommended in localized unresectable case):

- 5-FU/leucovorin (category 1)
- 5-FU-based (category 3)
- Cisplatin-based (category 3)
- Taxane-based (category 3)
- Irinotecan-based (category 3)

Postoperative Chemoradiation:

- 5-FU/leucovorin (category 1)
- 5-FU-based (category 3)
- 5-FU/cisplatin (category 3)
- ECF (category 3)
- Taxane-based (category 3)

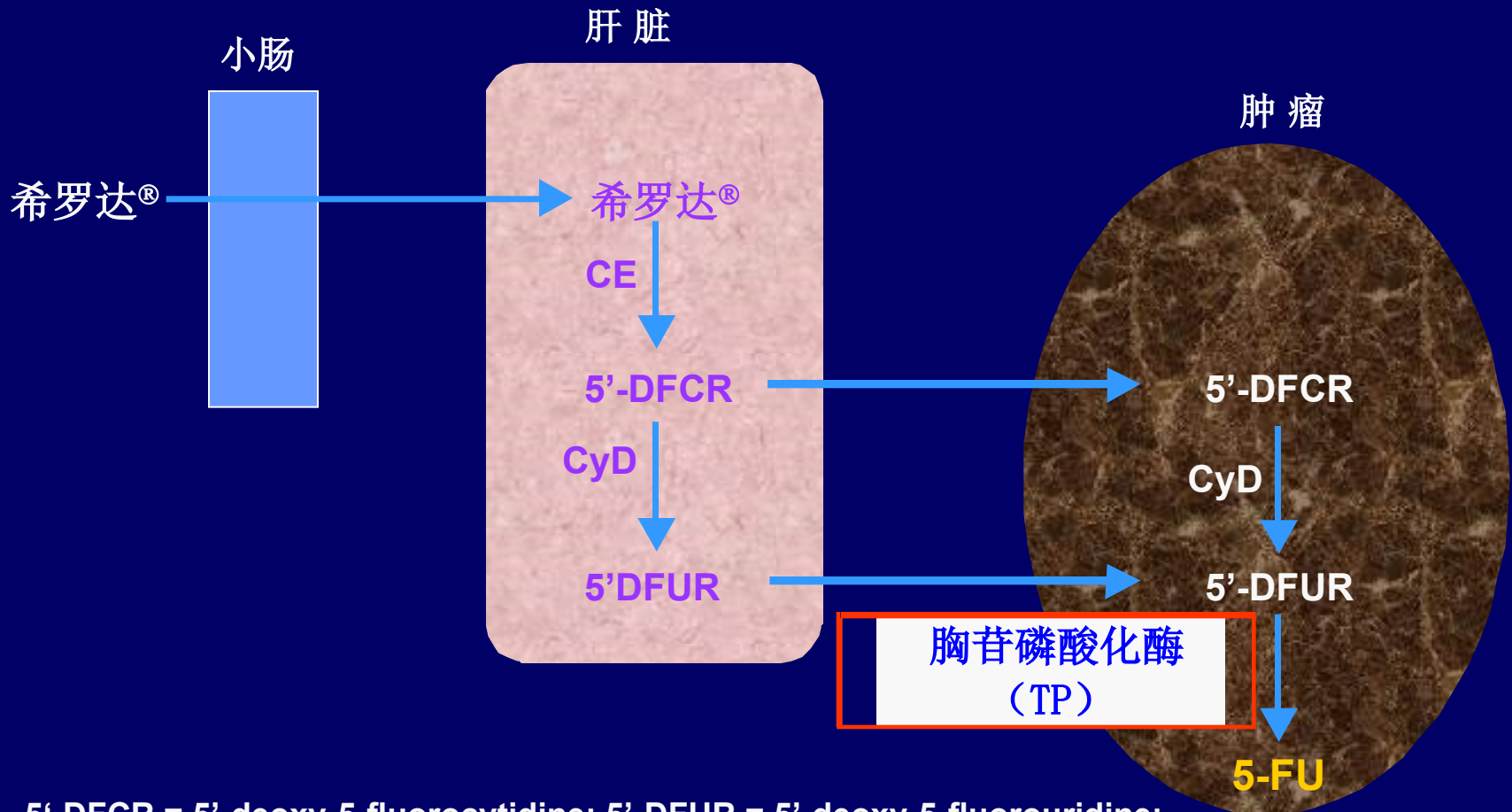
Metastatic Cancer:

- 5-FU/leucovorin (category 1)
- 5-FU-based (Capecitabine) (category 3)
- Cisplatin-based (category 3)
- Oxaliplatin-based (category 3)
- Taxane-based (category 3)
- Irinotecan-based (category 3)
- ECF (category 3)

卡培他滨 (Capecitabine, Xeloda[®])

- 一种肿瘤内激活的5-FU前体药物
- 经过三个酶的催化在肿瘤细胞内转化为5-FU，最后一个酶是TP（胸腺嘧啶脱氧核苷磷酸化酶）
- 疗效与5-FU持续静脉滴注相似
- 一线治疗有效率比Mayo方案高，毒性低，使用方便
- 主要毒性：腹泻、手足综合征
- LV联合应用增毒不增效

希罗达[®]作用机制图

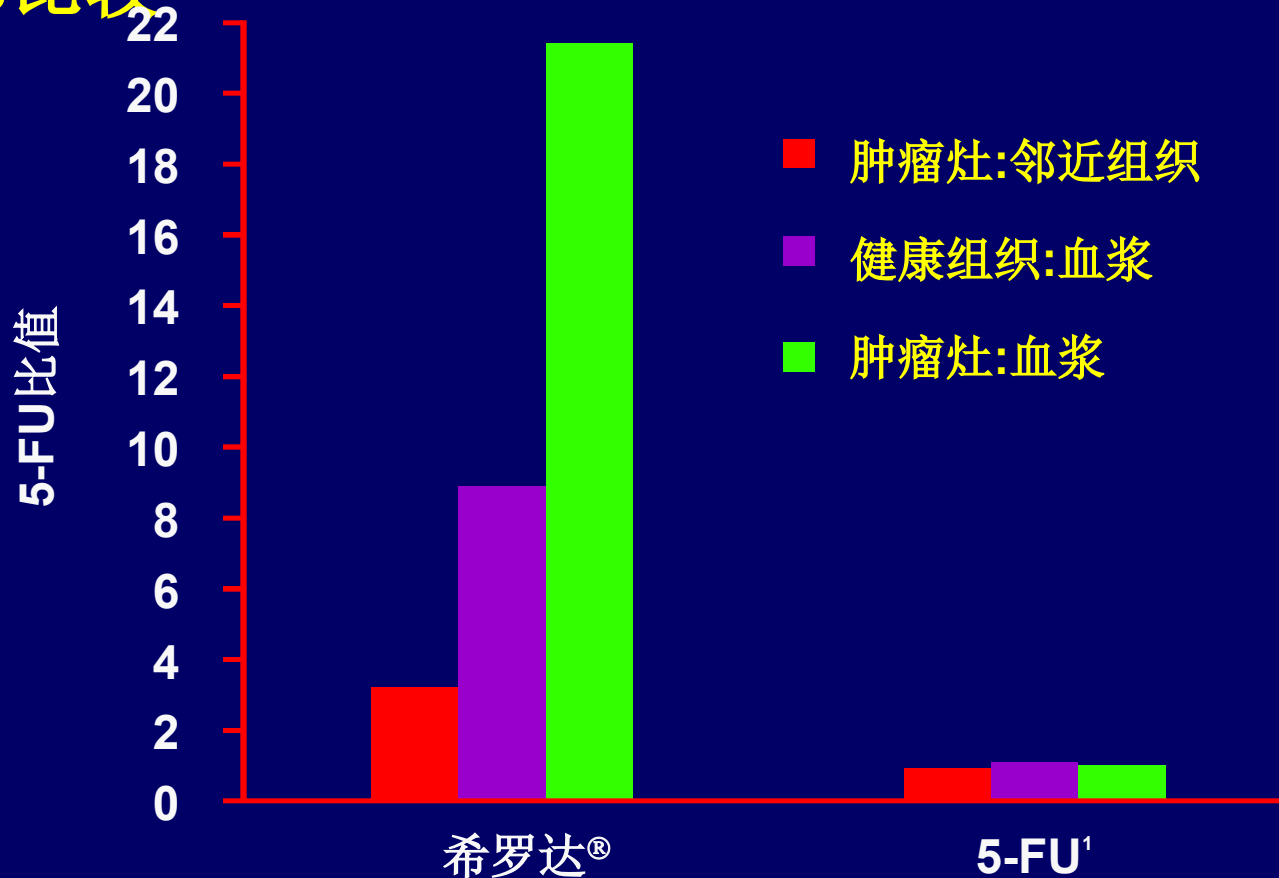


5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridine;
CyD = cytidine deaminase; CE = carboxylesterase

各组织中平均5-FU浓度比值

—口服希罗达®与静脉注射

5FU比较



¹Schüller J et al. Cancer Chemother Pharmacol 2000;45:291-7

²Kovach JS, Beart RW Jr. Invest New Drugs 1989;7:13-25

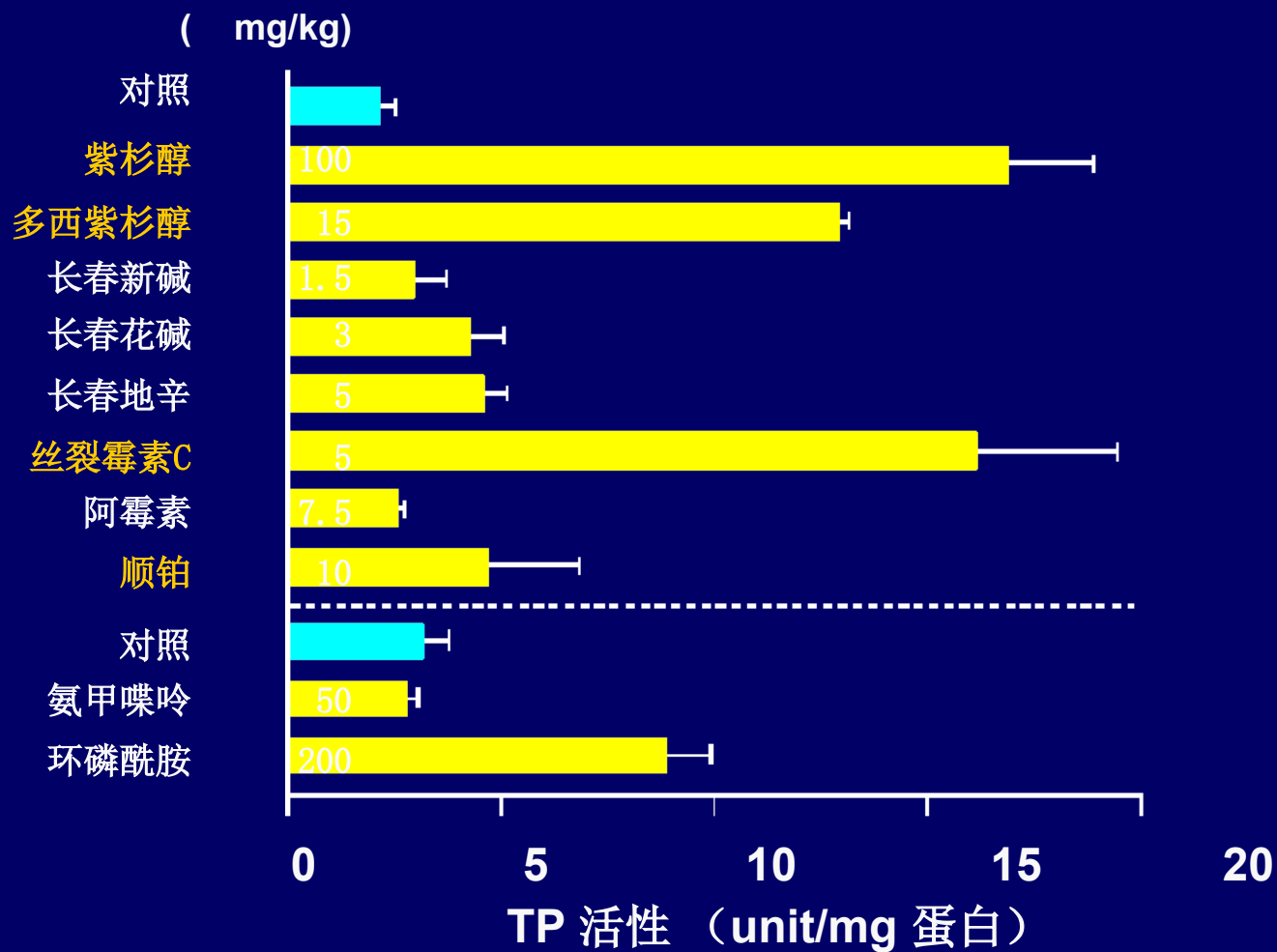
CAPE疗效与TP, DPD表达的关系

RR(N=24)

	Total	DPD(+)	DPD(-)
TP(+)	44.4%	22.2%	66.7%
TP(-)	0%	0%	0%

$P=0.021$

药物对移植瘤内TP活性的上调



CAPE单药治疗AGC（一线）

报告者	例数	方法	RR%	不良反应
Koizumi(2001)	25	1657mg/m ² /d× 3w q4w	24%	3-4 度<5%
Hong(2002)	39	2500mg/m ² /d× 2w q3w	28%	3-4 度HFS6.8%

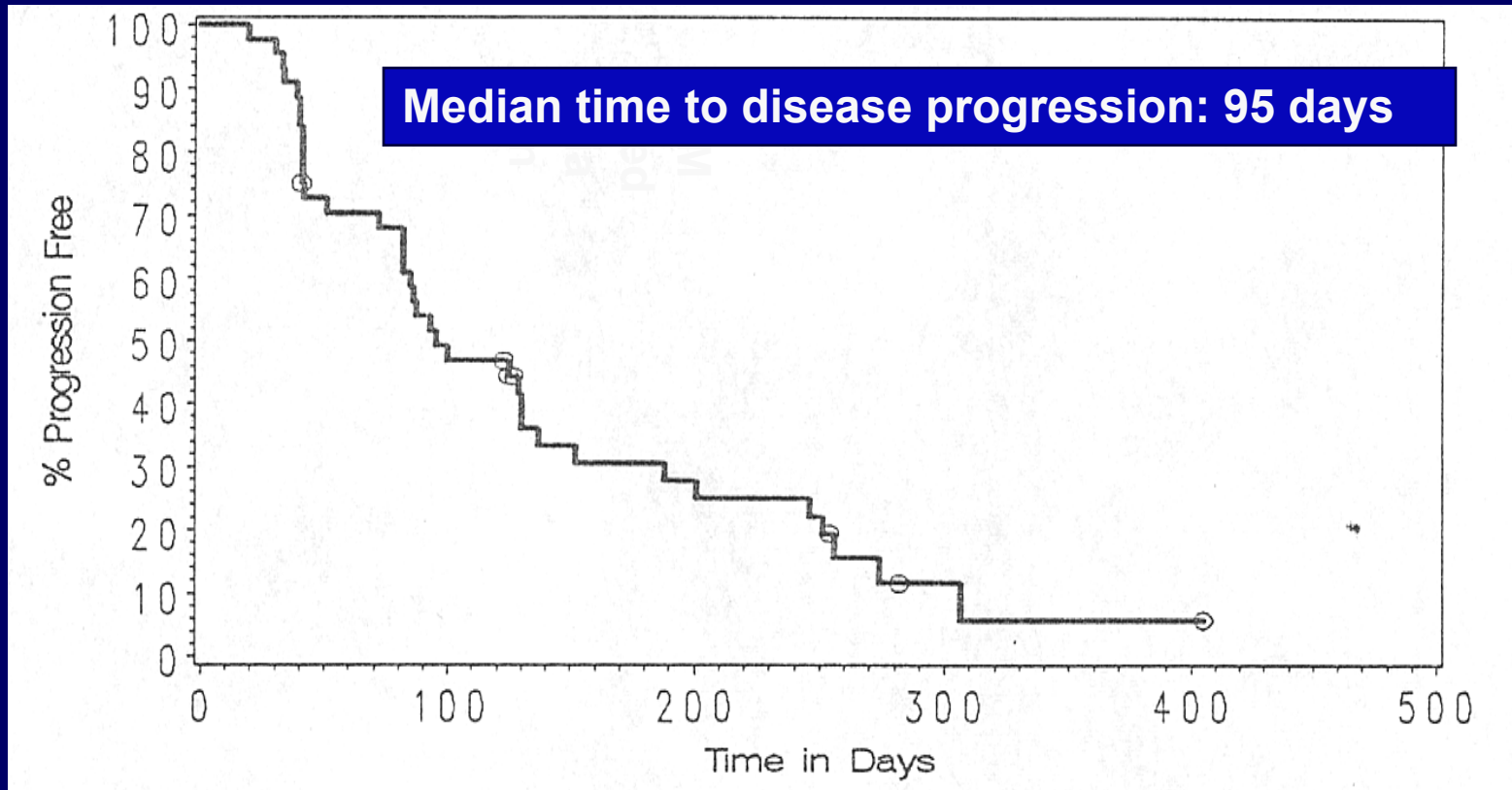
希罗达单药治疗AGCII期临床研究

- 开放的多中心II期临床研究（共4个中心参与）
- 确诊胃腺癌，年龄18-75岁，Karnofsky 评分 $\geq 70\%$
- 剂量方案：希罗达1250mg/m², Bid, D1-14, 休7天, Q3W
- 研究目的：ORR、TTP、安全性
- 疗程设计：治疗期间，每2周期评价疗效一次，如CR/PR/SD患者，继续治疗，直至疾病进展

总有效率 (ITT)

	n	(%)
部分缓解 (PR)	15	(34%)
疾病稳定 (SD)	13	(30%)
疾病进展 (PD)	12	(27%)
不能评价	4	(9%)
ORR (95% CI)		34% (20–50%)
		$P < 0.001$

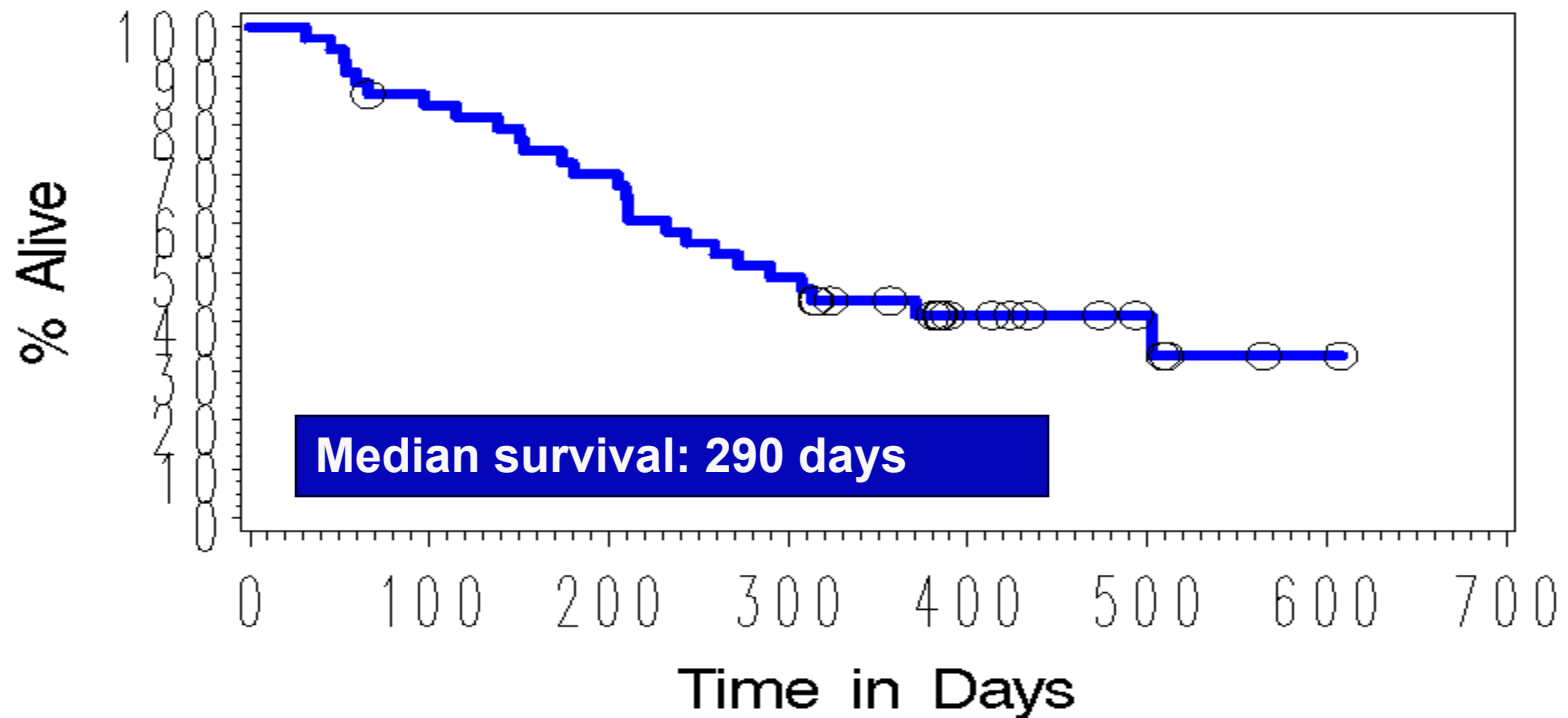
TTP (ITT)



中位生存期

Time to Death

M66302



Median survival: 290 days

Open circles indicate censored observation

Time to Death (if patient died), else Censored(Cens=1) at time of last contact

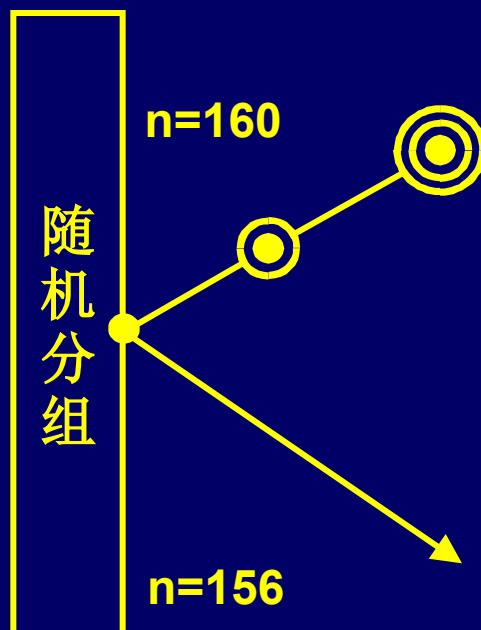
治疗相关不良反应

A/E	总计		轻度	
	中度	重度		
	No.(%)	No.(%)	No. (%)	No.(%)
手足综合症	30 (68.2)	14 (31.8)	12 (27.3)	4 (9.1)
恶心	12 (27.3)	6 (13.6)	6 (13.6)	- -
腹泻	12 (27.3)	3 (6.8)	7 (15.9)	2 (4.5)
厌食	9 (20.5)	7 (15.9)	1 (2.3)	1 (2.3)
口腔炎	6 (13.6)	4 (9.1)	2 (4.5)	- -
呕吐	5 (11.4)	4 (9.1)	1 (2.3)	

ML17032

XP vs FP 一线治疗晚期胃癌 (III期)

- KPS $\geq 70\%$
- 18–75 years
- 进展期/转移性胃癌 (AGC)
- ≥ 1 可测量的转移灶



XP

Xeloda

1 000mg/m² bid d1–14 q3w

Cisplatin

80mg/m² 3-hour i.v. infusion

FP

5-FU c.i.

800mg/m² d1–5 q3w

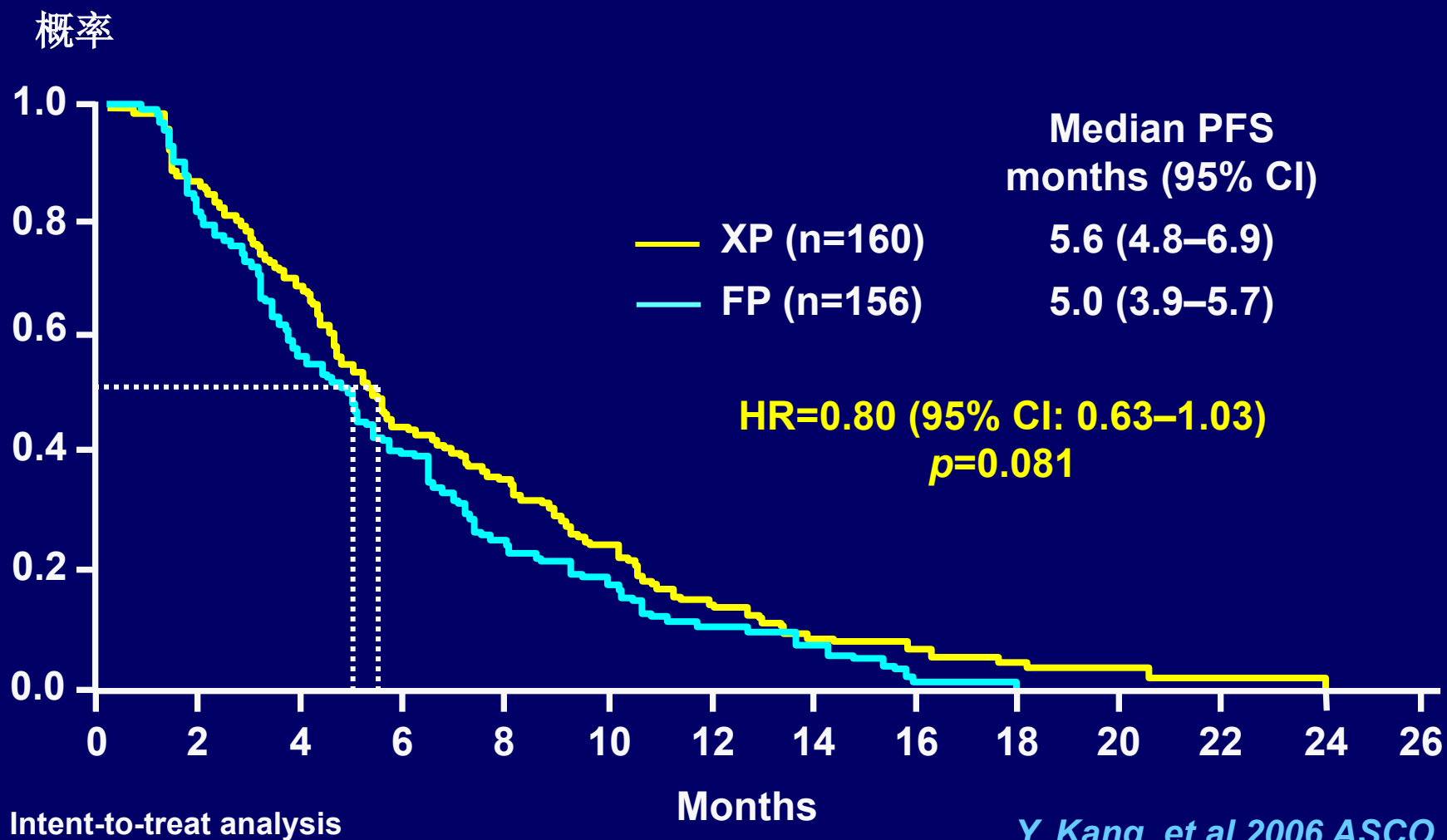
Cisplatin

80mg/m² 3-hour i.v. infusion

- 主要研究目的：在 PFS上XP不弱于FP

Y. Kang ,et al 2006 ASCO

XP vs FP: PFS有延长趋势



XP vs FP: 显著提高疗效

	XP (n=160)	FP (n=156)	p-value
ORR %	41 (33-49)	29 (22-37)	0.030
疾病稳定 95% CI	37 29-45	42 34-50	0.397
Median PFS (月)	5.6 (4.9-7.3)	5.0 (4.2-6.3)	0.081
Median OS (月)	10.5 (9.3-11.2)	9.3 (7.4-10.6)	0.27

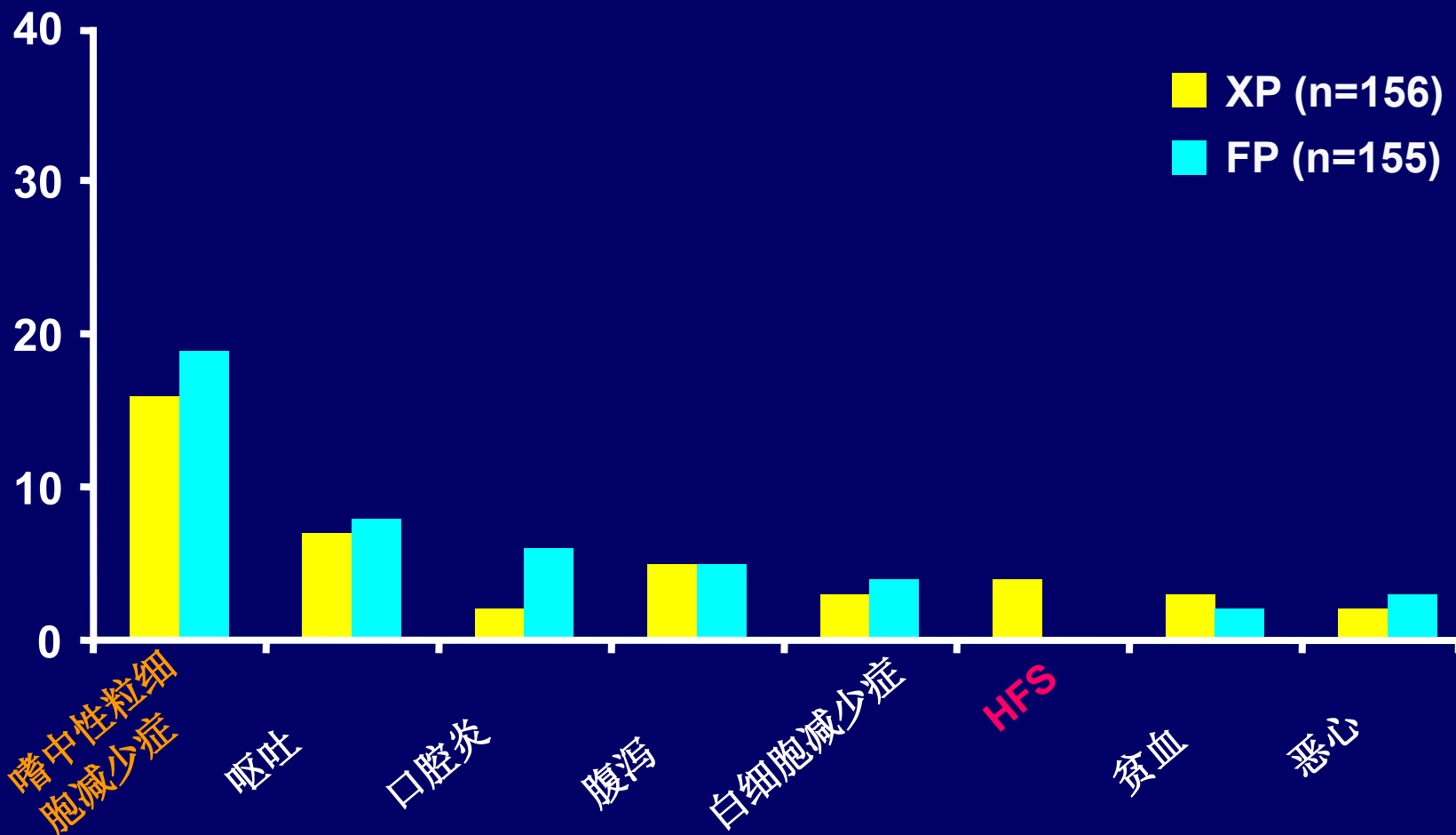
XP 与德国同剂量方案研究具有可比性

	德国 XP ¹ (n=31)	XP (III) (n=160)
ORR (%)	42	41
PFS (月)	5.1	5.6
Overall survival (月)	9.6	10.5

1. Moehler M et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 (Abst 4032)

XP vs FP: 安全性分析— 3/4 AEs

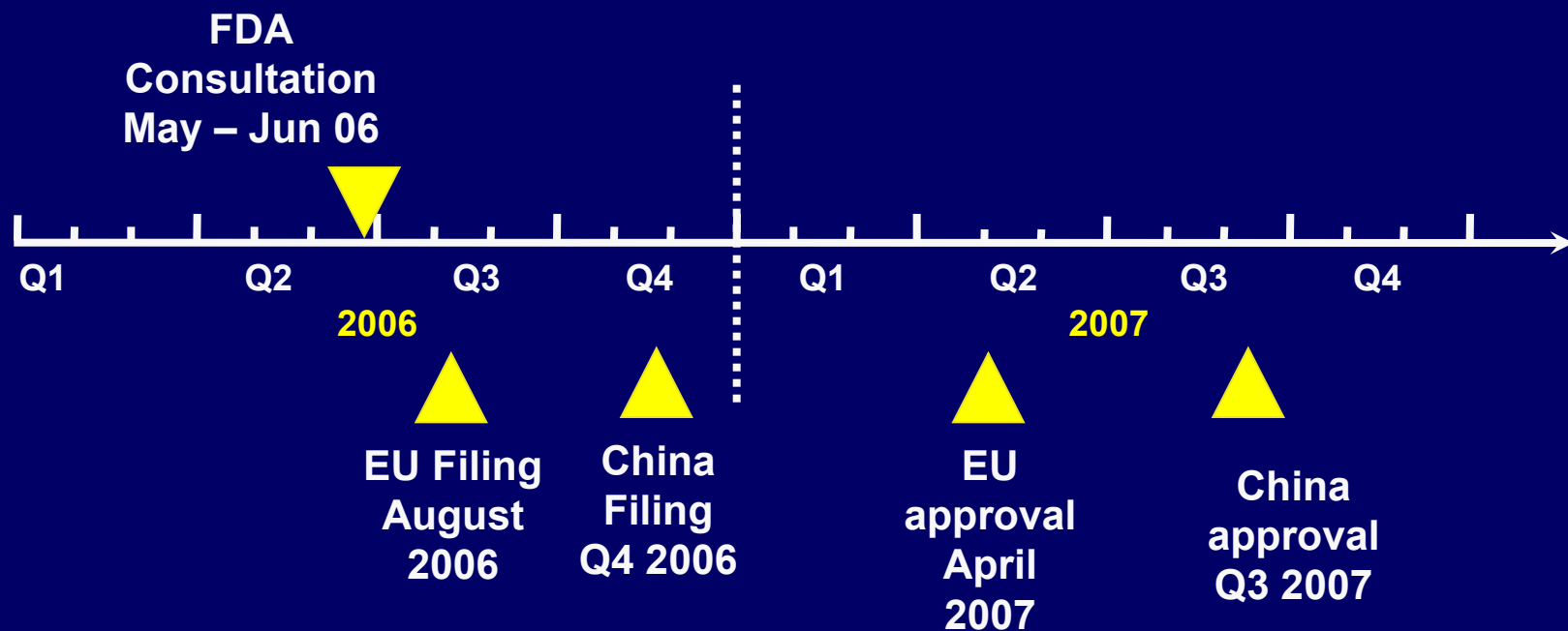
患者数 (%)



XP/FP方案III期临床研究 两组安全性(3/4度不良反应)比较

	XP方案 (%) (n = 160)	FP方案 (%) (n = 156)
粒细胞减少	16	19
贫血	5	3
呕吐	7	9
腹泻	5	5
口腔炎	2	7
1-4度手足综合症	22	4

XP 胃癌适应症注册时间: Q1-2 2007



希罗达联合顺铂一线治疗AGC (一项中国II期临床试验N=141)

□ 化疗 (每3周)

- 希罗达 1,000 mg/m² po bid D1-14
- 顺铂 20 mg/m²/d iv D1-5

□ 有效率

- 有效率: ORR%:46%;
- TTP: 9m mOS: 12 m

□ 毒副作用

- G3/4 中性粒细胞减少症 0% , G3 AST/ALT 3%
- G3 HFS 2%, G3 呕吐 2%, G3 腹泻 1%

A Phase II Trial of Capecitabine and DDP in AGC -----北京肿瘤医院 (2005 ASCO)

2002.6-2003.5, N=145,

Cape 1000mg/m² Bid d1-14

DDP 20mg/m² iv d1-5

q3W

130pts evaluable : 98M/32F

Age: 53.7ys

Results

CR 10 (8%)

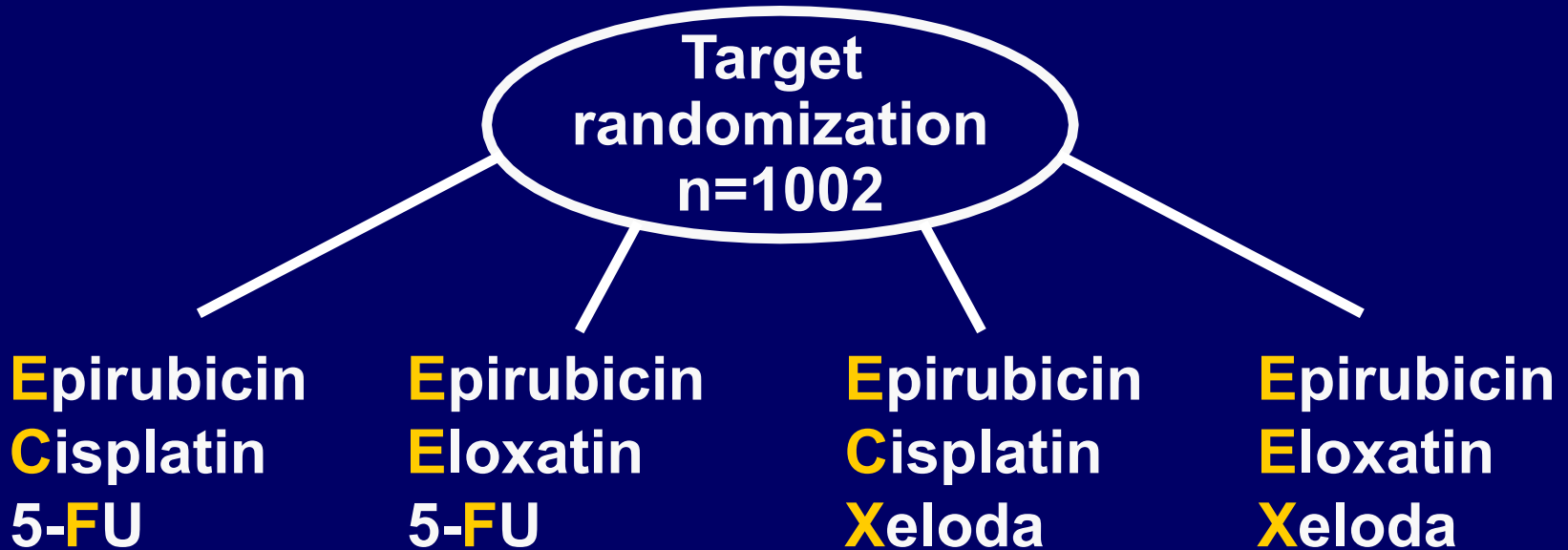
PR 48(37%)

SD 51(39%)

PD 21(16%)

Safety: grade 3-4 adverse event < 5%

REAL-2: randomized, phase III trial in gastric and GEJ cancer



21-day cycle

Planned duration of treatment: 24 weeks (8 cycles)

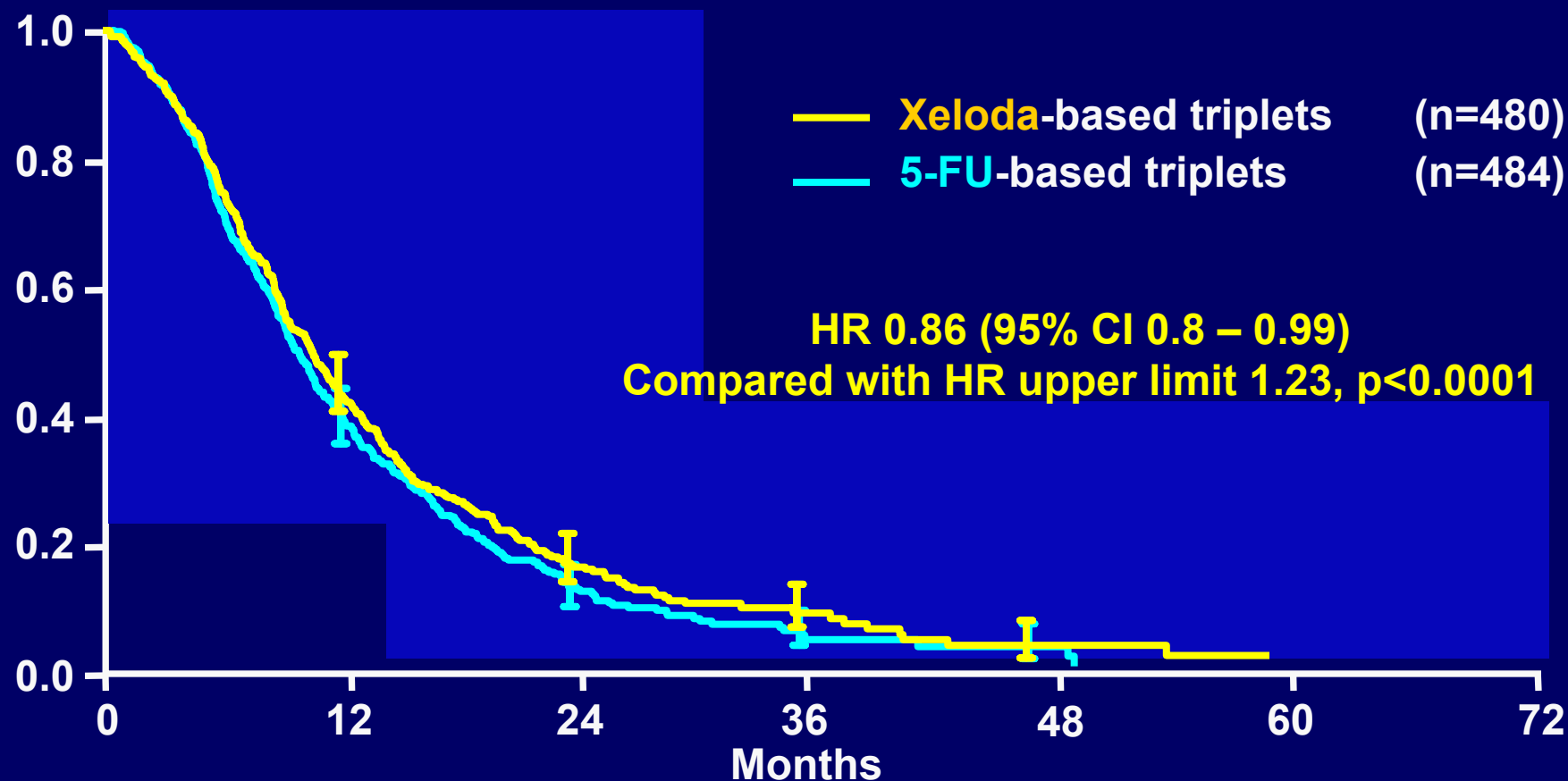
Eloxatin 130mg/m² day 1; **5-FU** 200 mg/m²/day

Xeloda 625 mg/m² (500mg/m² initially) twice daily days 1–21

Epirubicin 50mg/m² day 1; **Cisplatin** 60 mg/m² day1; **5-FU** 200 mg/m²/day

含Xeloda vs 含5-FU治疗组OS显著改善

Estimated probability

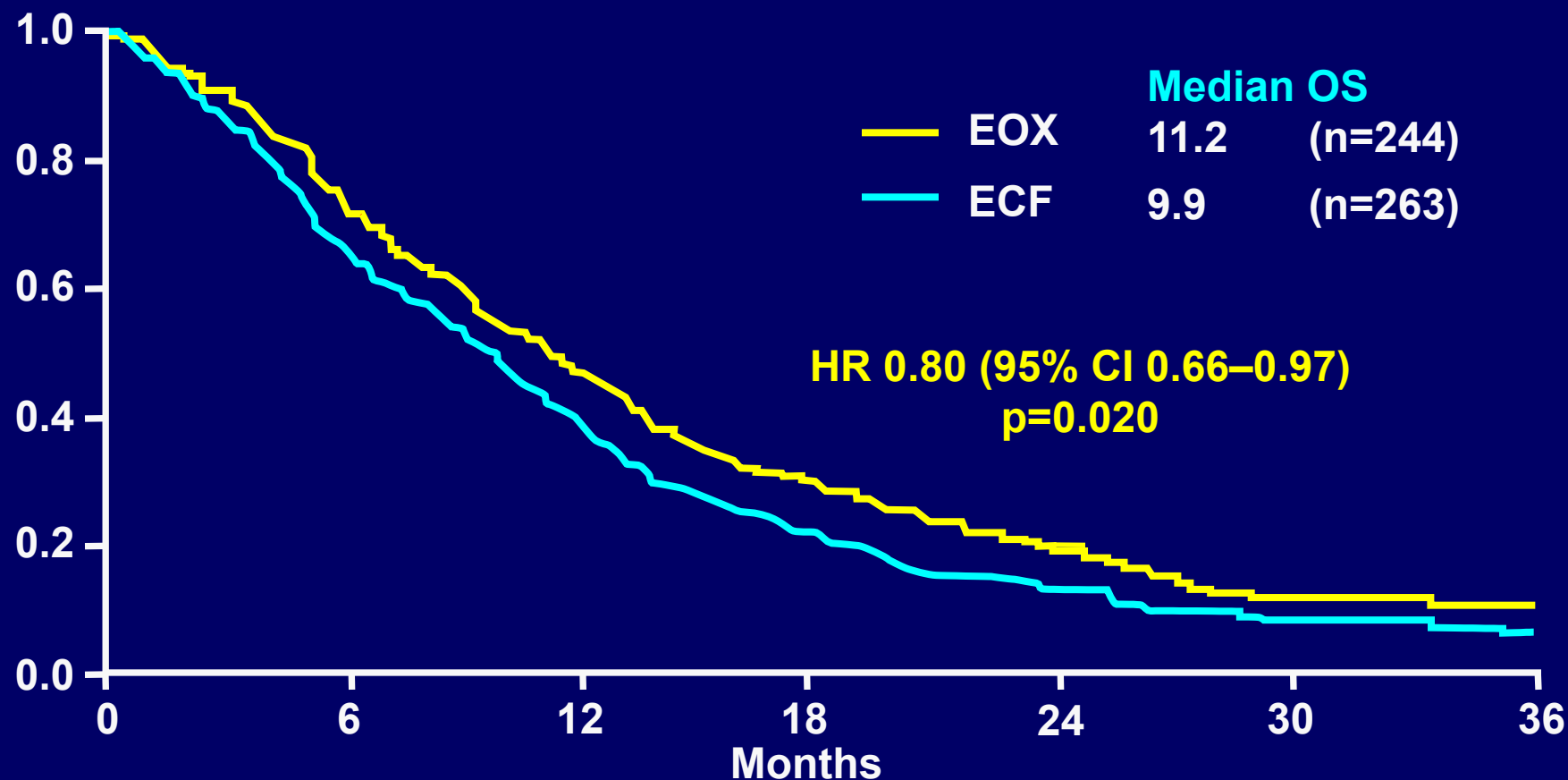


PP analysis

Cunningham D et al. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18S):934s(Abst LBA4017)

EOX治疗组 vs ECF治疗组总生存率显著改善

Estimated probability



ITT analysis

Cunningham D et al. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18S):934s(Abst LBA4017)

含Xeloda治疗组 改善患者总生存

	1 year OS (95% CI)	Median OS	HR (95% CI)
5-Fu: ECF+EOF	39.4% (35.0-43.7)	9.6 mths	1
Capecitabine: ECX+EOX	44.6% (40.1-49.0)	10.9 mths	0.86 (0.75-0.99)
Cisplatin: ECF+ECX	40.1% (35.7-44.4)	10.1 mths	1
Oxaliplatin: EOX+EOF	43.9% (39.4-48.4)	10.4 mths	0.92 (0.80-1.05)

REAL 2: 安全性分析

	ECF	EOF	ECX	EOX
3/4度非血液学毒性反应 (%)	36	42	33	45
3/4 度嗜中性粒细胞减少 (%)	42	30	51	28

- 含有希罗达的研究方案（ECX）非血液学毒性及（EOX）嗜中性粒细胞减少症发生明显减少

含Xeloda vs 5FU治疗组3/4度不良反应相似

患者数 (%)

60

40

20

0

- ECF (n=236)
- EOF (n=231)
- ECX (n=229)
- EOX (n=232)

嗜中性粒细胞减少

嗜中性粒细胞减少所致发热

HFS

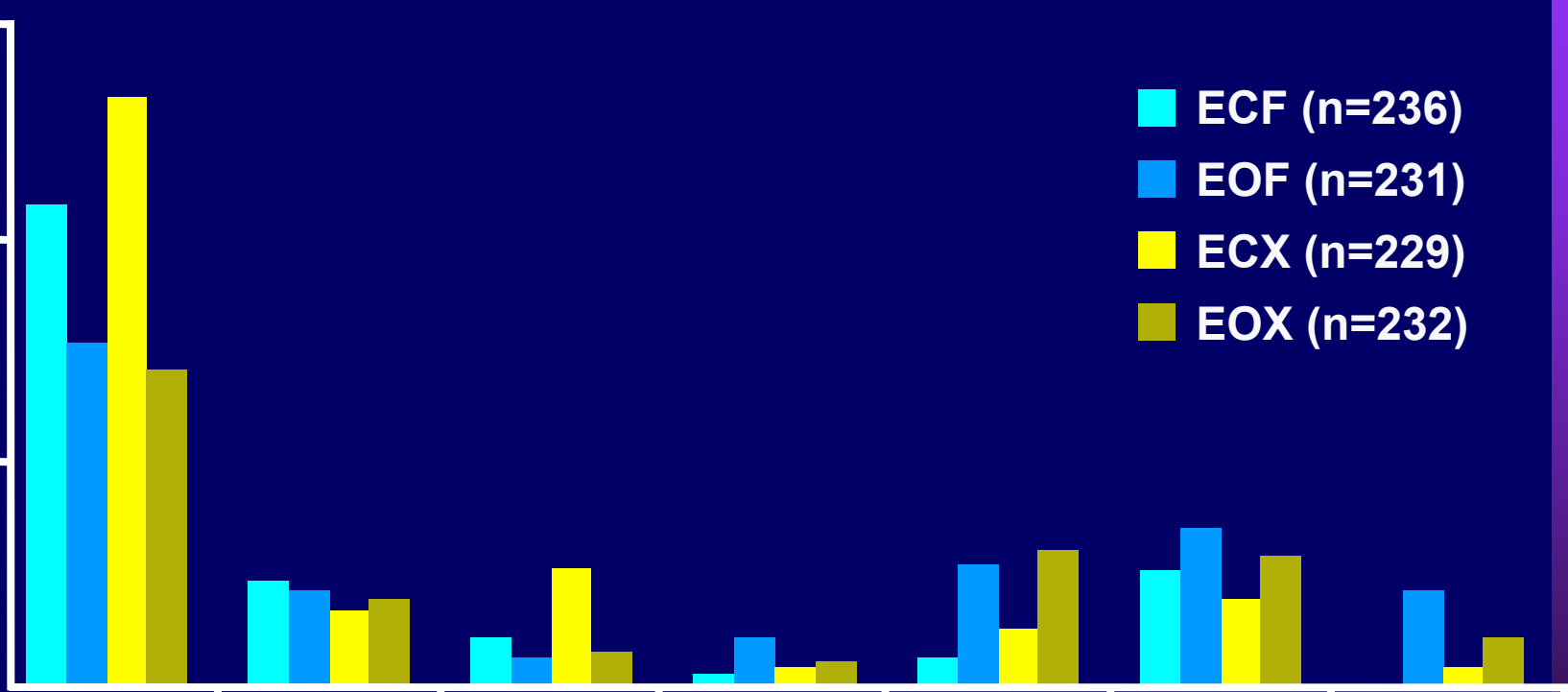
口腔炎

腹泻

恶心
呕吐

外周神经病变

Cunningham D et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl. 18S):934s(Abst LBA4017)



REAL 2: 结论

- 研究发现：
 - Xeloda 治疗不次于 5-FU
 - 奥沙利铂 (Oxaliplatin) 不次于顺铂 (cisplatin)
- 在三药联合治疗方案中：
 - Xeloda可以替代 5-FU
 - 奥沙利铂 (Oxaliplatin) 可以替代顺铂 (cisplatin)
- EOX vs ECF联合方案可以显著提高疗效 ， EOX具有明显生存优势

CAPE+Taxans (II期) 治疗AGC (ASCO 2004, 2006)

Author	Regime n	Methods(mg/m ²)	n	RR%	mTTP (mo)	mOS (mo)
Kim H	CAPE TXT	1000,bid, ×2w 36,IV,d1,8 q3w	47	40.4	4.5	12
Kang H	CAPE TAX	825,bid, × 2w 175,IV,d1 q3w	33	52.9	5.3	14.6
Park YH	CAPE TAT	1250,bid, × 2w 75, iv d1 q3w	42	60.0	5.2	10.5
Thuss (2006)	CAPE TXT	1000,bid, × 2w 75, iv d1 q3w	38	55.3	5.5	9.5

Thuss的研究中骨髓抑制明显，第二阶段研究将调整剂量（CAPE 1600mg/m², TXT 60mg/m²）

TCX vs TCF一线治疗AGC (I/II期临床)

- **I期**: 未经治疗的可测量的转移性胃癌
 - **Xeloda** D1-14;
 - **Docetaxel**: D1;
 - **Cisplatin** : 60mg/m², D1 ; Q3W.

Dose level	Xeloda mg/m ² Bid	docetaxel mg/m ²
I	840	60
II	1125	60
III	1125	75
IV	1250	75

1. Moiseyenko V et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;(Abst 4002);
2. Kang Y et al. J Clin Oncol 2004;22:329s (Abst 4066) poster update;

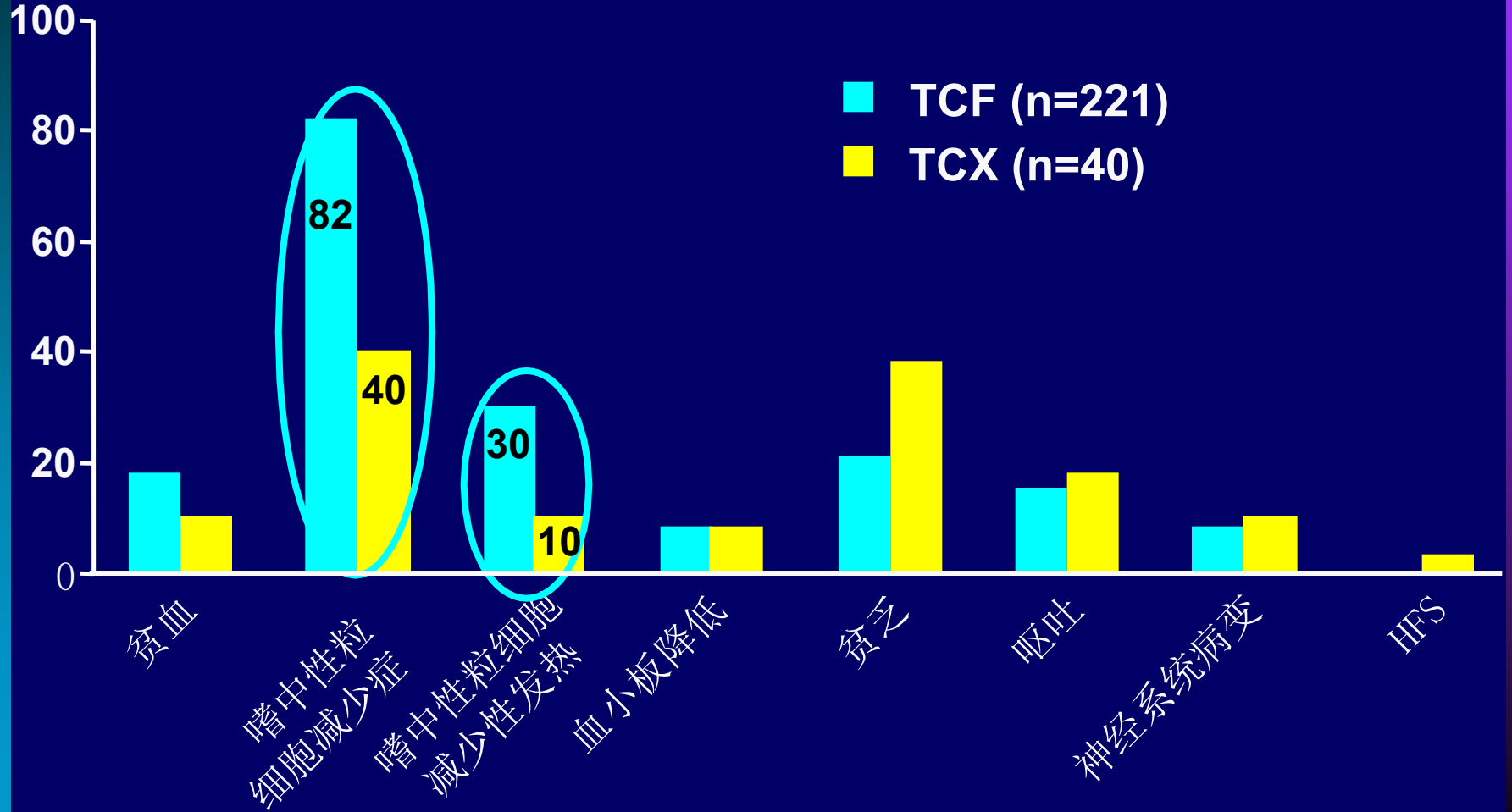
TCX/ TCF治疗AGC: 有效性

有效率	TCF ¹ (n=227)	TCX ^{2,3} (n=40)
ORR (%)	37	68
95% CI	30–43	52–83
TTP/PFS (月)	5.6	7.8
OS (月)	9.2	16.9

1. Moiseyenko V et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;(Abst 4002);
2. Kang Y et al. J Clin Oncol 2004;22:329s (Abst 4066) poster update;
3. Kang YK et al. J Clin Oncol 2004;22:329s (Abst 4066)

TCX治疗AGC：安全性

% patients



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/468053050102006136>