

白蛋白结合型紫杉醇联合方案三线治疗晚期胃癌的临床疗效观察

仲悦娇,陆建伟,张 琰,沈 波*

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院肿瘤内科,江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:探讨白蛋白结合型紫杉醇联合化疗方案三线治疗晚期胃癌的疗效和安全性。方法:收集 2012 年 8 月~2013 年 11 月在南京医科大学附属江苏省肿瘤医院肿瘤内科就诊的一、二线治疗失败的晚期胃癌患者 20 例,均采用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(oteracil potassium sustained capsules, S-1)和(或)奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)方案进行三线治疗。化疗 2 个周期后根据 RECIST 标准评价近期疗效,按照 NCI CTC 3.0 标准评价不良反应。结果:20 例均可评价疗效,无完全缓解患者,部分缓解 6 例,病情稳定 8 例,疾病进展 5 例,有效率(response rate, RR)为 30%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 70%。中位无进展生存时间为 7.08 个月。白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 和 OXA 方案的 RR 和 DCR 分别为 63%和 100%,白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 方案的 RR 和 DCR 分别为 13%和 50%,白蛋白结合型紫杉醇联合 OXA 方案的 RR 和 DCR 分别为 0%和 67%。16 例存活,4 例死亡。治疗相关主要不良反应为脱发、骨髓抑制及周围神经毒性,均在可耐受范围内。结论:白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 和 OXA 三药方案治疗效果较好、不良反应可耐受,这一方案可为晚期胃癌患者三线治疗方案提供选择。

[关键词] 白蛋白结合型紫杉醇;三线治疗;胃癌

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)06-837-04

doi:10.7655/NYDXBNS20150615

胃癌是仅次于肺癌、世界年发病率排名第 2 的恶性肿瘤。我国胃癌的年发病率和病死率居各种恶性肿瘤之首,并有逐年上升的趋势。由于早期胃癌症状不典型,常被患者忽略,就诊时大多已是中晚期,失去手术机会。因此,化疗成为主要治疗手段。目前,晚期胃癌的一、二线治疗方案主要为 CF 方案(顺铂/5-氟尿嘧啶)、ECF 方案(表阿霉素/顺铂/5-氟尿嘧啶)及其改良方案(卡培他滨代替 5-氟尿嘧啶)、XP 方案(卡培他滨/顺铂)、SP 方案(替吉奥/顺铂),而对于一、二线治疗失败后的方案选择还没有明确的循证医学证据。

白蛋白结合型紫杉醇是一种新型无溶剂紫杉醇,利用白蛋白的自然生物特性增加肿瘤组织对紫杉醇的摄取和蓄积。临床前研究已证实,白蛋白结合型紫杉醇较溶剂型紫杉醇的抗肿瘤活性明显提高^[1]。本研究收集了 2012 年 8 月~2014 年 1 月就诊,采用白蛋白结合型紫杉醇为主的联合化疗方案治疗一、二线治疗失败后的晚期胃癌患者 20 例,并对疗效等相关指标进行了回顾性分析。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2012 年 8 月~2014 年 1 月就诊于南京医科大学附属江苏省肿瘤医院肿瘤内科的一、二线治疗失败的晚期胃癌患者 20 例,男 16 例,女 4 例;中位年龄 59.5(40~77)岁。均采用白蛋白结合型紫杉醇联合化疗方案进行三线治疗。所有入组患者均经病理组织学确诊,影像学检查均有可测量病灶,预计生存期 ≥ 3 个月;ECOG 评分 ≤ 2 分;血常规正常,心肺肝肾功能均正常,无严重伴随疾病。所有患者均签署知情同意书。原发部位:胃体 15 例,幽门部 3 例,胃底 2 例。转移部位:肝转移 9 例,肺转移 2 例,肝和肺同时转移 2 例,其他部位转移 7 例,包括腹腔、盆腔淋巴结及输卵管、胰腺等,其中 5 例患者出现 2 个以上部位转移(表 1)。

1.2 方法

20 例患者中,一线治疗方案为替吉奥(oteracil potassium sustained capsules, S-1)+奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)方案 9 例,卡培他滨+OXA 方案 3 例,多西他赛+顺铂方案 3 例,5-氟尿嘧啶+顺铂方案 5 例;二线治疗方案为伊立替康+5-氟尿嘧啶方案 8 例,伊立替康+顺铂方案 5 例,伊立替康+多西他赛方案 4 例,伊立替康+卡培他滨方案 3 例。

[基金项目] 江苏省卫生厅科研基金(H201411);吴阶平基金(320.6750.13231)资助

*通信作者(Corresponding author),E-mail:shenbo987@126.com

白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 方案:白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m²,静滴 30 min,第 1、8 天;S-1 根据体表面积给药,<1.25 m² 者 80 mg/d,1.25~1.50 m² 者 100 mg/d,≥1.50 m² 者 120 mg/d,分 2 次口服,d1~14。白蛋白结合型紫杉醇联合 OXA 方案:白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m²,静滴 30 min,第 1、8 天;OXA 130 mg/d,第 1 天。白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1、OXA 方案:白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m²;S-1 根据体表面积给药,<1.25 m² 者 80 mg/d,1.25~1.50 m² 者 100 mg/d,≥1.50 m² 者 120 mg/d,分 2 次口服,第 1~14 天;OXA 85 mg/d,第 1 天。以上方案治疗 21 d 为 1 个周期,完成 2 个周期后评价疗效。治疗持续至病情进展或患者不能耐受为止。

按 RECIST1.0 版标准评价近期疗效,分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progressive disease,PD),有效率(response rate,RR)为 CR+PR,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 CR+PR+SD。无进展生存时间(progression-free survival time,PFS)是自治疗开始至肿瘤进展或患者死亡的时间。不良反应疗效评价按照 NCI-CTC 3.0 版标准进行,分为 0~4 级。如果发生 3 级及以上骨髓抑制和腹泻,在下一周期中化疗药物减量 25%使用。若 2 次减量后仍出现 3 级及以上不良反应,则停止化疗。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。用 Kaplan-Meier 法绘制疾病无进展生存曲线。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗方案的选择

20 例中,白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1、OXA 方案治疗 6 例,白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 方案治疗 8 例,白蛋白结合型紫杉醇联合 OXA 方案治疗 6 例。

2.2 近期疗效评估

20 例均可评价疗效,其中获 CR 0 例,PR 6 例(30%),SD 8 例(40%),PD 6 例(30%);RR 为 30%,DCR 为 70%(表 1)。白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 和 OXA 方案的 RR 和 DCR 分别为 63%和 100%,白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1 方案的 RR 和 DCR 分别为 13%和 50%,白蛋白结合型紫杉醇联合 OXA 方案的 RR 和 DCR 分别为 0%和 67%。

表 1 20 例晚期胃癌患者一般资料及近期疗效分析

临床特征	例数	百分比(%)	RR(%)	DCR(%)
性别				
男	16	80	31.25	68.75
女	4	20	25.00	50.00
年龄				
< 60 岁	10	50	20.00	80.00
≥60 岁	10	50	40.00	60.00
原发部位				
胃底	2	10	30.00	60.00
胃体	15	75	0	100.00
幽门区	3	15	33.33	77.78
转移脏器个数				
1 个	14	70	26.67	66.67
≥2 个	6	30	40.00	80.00
转移部位				
肝	9	45	22.22	66.67
肺	2	10	0	0
肝和肺	2	10	0	0
其他	7	35	14.29	100.00
ECOG 评分				
1 分	16	80	56.25	81.25
2 分	4	20	25.00	50.00

2.3 远期疗效评估

20 例晚期胃癌患者随访至 2014 年 5 月 30 日,中位 PFS 为 7.08 个月(标准误 0.659,95%CI:5.79~8.37 个月)。16 例存活,4 例死亡(图 1)。

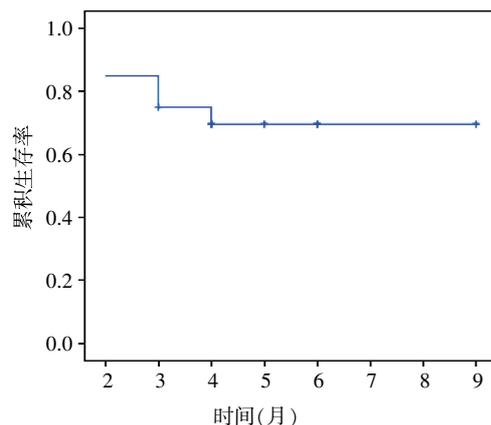


图 1 20 例晚期胃癌患者的无进展生存曲线

2.4 不良反应评估

患者不良反应主要包括恶心、呕吐、腹泻、皮肤黏膜反应、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血及周围神经毒性。无 4 级不良反应发生,均为 1~3 级不良反应。其中,1 例出现 3 度恶心呕吐,1 例出现 3 度血小板减少,需调整化疗药物剂量。无严重不良反应退出治疗的患者(表 2)。

表 2 20 例晚期胃癌患者治疗后不良反应分级 [n(%)]

不良反应	不良反应分级			
	1 级	2 级	3 级	4 级
恶心	13(65.0)	2(10.0)	1(5.0)	0(0)
呕吐	2(10.0)	0(0)	3(15.0)	0(0)
腹泻	4(20.0)	0(0)	0(0)	0(0)
皮肤黏膜反应	8(40.0)	7(35.0)	0(0)	0(0)
中性粒细胞减少	7(50.0)	3(15.0)	0(0)	0(0)
血小板减少	3(15.0)	5(25.0)	1(5.0)	0(0)
贫血	5(40.0)	1(5.0)	0(0)	0(0)
周围神经毒性	3(15.0)	0(0)	0(0)	0(0)

3 讨论

晚期胃癌往往已经没有手术机会,同时因病程长、治疗次数多等因素,导致患者一般状况差,无法耐受高强度化疗。因此探索高效低毒的化疗方案具有重要的临床意义。近年来,在晚期胃癌的全身化疗方面有较多临床研究,也取得了一定进展。许多晚期胃癌患者经过标准的一线、二线方案治疗后病情出现了进展,需要有效的三线治疗方案控制病情。但对于二线治疗失败后的晚期胃癌患者,三线治疗方案仍长期无规范,且无显著临床获益药物出现。基于晚期胃癌三线治疗的现状,本研究回顾性分析了 20 例晚期胃癌三线治疗方案的有效性及其安全性。

目前,临床上常用于晚期胃癌的主要化疗药物有铂类、紫杉醇以及拓扑异构酶抑制剂等。这些药物中,以紫杉醇类药物有效率相对最高,不良反应也较大。自从 1999 年紫杉醇被用于胃癌治疗以来,紫杉醇类药物在发挥高效作用的同时总是伴随着严重不良反应,主要为 3~4 级的骨髓抑制、周围神经病变和过敏性反应。这主要是因为紫杉醇类药物的溶剂,即聚氧乙烯蓖麻油和乙醇的毒性所致^[2]。白蛋白结合型紫杉醇是用类似于人血白蛋白浓度的人血清白蛋白配制,不存在聚氧乙烯蓖麻油类的助溶剂,给药前无需用类固醇或抗组织胺进行预处理,这就大大增加了白蛋白结合型紫杉醇在临床上的应用^[3]。目前,白蛋白结合型紫杉醇在黑色素瘤、胰腺癌、妇科肿瘤、前列腺癌和非小细胞肺癌的治疗中取得了较好疗效^[4-7]。有研究显示,白蛋白结合型紫杉醇作为一线方案治疗晚期胃癌患者疗效卓越,当与氟尿嘧啶类药物合用时不良反应轻,推荐进行白蛋白结合型紫杉醇一线治疗晚期胃癌的前瞻性临床试验^[8]。Sasaki 等^[9]一项多中心 II 期临床试验评估了白蛋白结合型紫杉醇联合氟尿嘧啶类

药物 3 周方案(白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m², 第 1 天),21 d 为一周期,治疗 56 例不可切除性复发胃癌,结果显示,RR 为 27.8%,DCR 为 59.3%,中位 PFS 和 OS 分别为 2.9 个月和 9.2 个月,3~4 级不良反应包括骨髓抑制及周围神经毒性,结论是白蛋白结合型紫杉醇联合氟尿嘧啶类药物治疗晚期胃癌显示出了较好疗效及可耐受的不良反应。本研究选用白蛋白结合型紫杉醇联合 S-1、OXA 方案,其中白蛋白结合型紫杉醇浓度为 125 mg/m²,分第 1 天和第 8 天应用,结果显示,20 例晚期胃癌患者的 RR 为 30%,DCR 为 70%,中位 PFS 为 7.08 个月。本研究结果与 Sasaki 等^[9]研究数据相近,这可能与同是亚洲人种及同是晚期胃癌相关。Sasaki 等^[9]的研究包含了 56 例不可切除性复发胃癌患者,本研究选取了 20 例一线、二线治疗失败的晚期胃癌为研究对象,在研究群体方面存在差异,因此,要获得精确结论还有待于统一研究对象及化疗方案等。

白蛋白结合型紫杉醇在制剂工艺上虽然去除了聚氧乙烯蓖麻油,但是药物本身所致的神经毒性仍然比较突出。最新的一项针对白蛋白结合型紫杉醇不良反应的临床试验结果显示,每周期总剂量为 200~400 mg (130~260 mg/m²),分为第 1、8 天或第 1、8、15 天用药,每 3 周重复 1 次,周围神经毒性仍是主要的剂量限制性毒性。大部分患者的末梢神经毒性在停药后均有所减轻,对生活质量影响不大。作为晚期胃癌三线治疗的主要用药,白蛋白结合型紫杉醇治疗效果较好,不良反应可耐受^[10]。本研究结果也同样显示,不良反应主要包括恶心、呕吐、腹泻、皮肤黏膜反应、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血及周围神经毒性,无患者发生 4 级不良反应,均为 1~3 级不良反应,均经对症支持治疗后好转。

目前,一项大型多中心的 III 期临床试验正在进行,3 周或每周剂量的白蛋白结合型紫杉醇治疗接受过氟尿嘧啶类药物的不可切除或复发胃癌。全球有 72 家机构参与,预计入组 730 例,主要研究终点是总生存率,次要研究终点是 PFS、治疗失败时间、总体响应率、DCR,并通过使用 EQ-5D 系统评估生活质量和安全性^[11]。相信在不远的将来,以白蛋白结合型紫杉醇为主的治疗方案可以为晚期胃癌三线治疗提供一个较好的治疗选择,在延长生存期、提高生活质量等方面发挥功效。

[参考文献]

[1] Desai N, Trieu V, Damascelli B, et al. Soon-Shiong SPARC

- expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients Transl [J]. Transl Oncol, 2009, 2(2):59-64
- [2] Engels Frederike K, Mathot Ron AA, Verweij J. Alternative drug formulations of docetaxel; a review [J]. Anticancer Drugs, 2007, 18 (2):95-103
- [3] Wong J, Brugger A, Khare A, et al. Suspensions for intravenous (IV) injection; a review of development, pre-clinical and clinical aspects [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8):939-954
- [4] Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma; a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E (1) [J]. Cancer, 2011, 117(8):1704-1710
- [5] Hosein PJ, de Lima Lopes G Jr, Pastorini VH, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36 (2):151-156
- [6] Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer; a Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(1):111-115
- [7] Socinski MA, Manikhas GM, Stroyakovsky DL, et al. A dose finding study of weekly and every-3-week nab-Paclitaxel followed by carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thora Oncol, 2010, 5(6):852-861
- [8] Yan Z, Xia LP, Qiu HJ, et al. Short-term outcomes of albumin-bound acitaxel (abraxane)-containing chemotherapy in patients with advanced gastric cancer; a report of 14 cases [J]. Chinese-German J Clin Oncol January, 2013, 12(1):30-34
- [9] Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, et al. Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer [J]. Cancer Sci, 2014, 105(7):812-817
- [10] 龚继芳, 陆明, 李洁, 等. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗进展期胃癌 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2014, 46(1):144-148
- [11] Koizumi W, Morita S, Sakata Y. A randomized Phase III trial of weekly or 3-weekly doses of nab-paclitaxel versus weekly doses of Cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial) [J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 45(3):303-306

[收稿日期] 2015-01-28

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。