

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.012

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.012>

白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的临床疗效

陈静, 汪海岩, 田伟平

(徐州医科大学附属医院肿瘤科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的: 探讨白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥在晚期胃癌一线治疗中的效果及安全性。方法: 回顾性分析徐州医科大学附属医院2018年4月1日至2020年4月30日接受白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案一线化疗的晚期胃癌58例患者的临床资料, 每化疗两周期评估近期疗效, 同时随访其生存情况评估远期疗效, 根据NCI-CTC3.0标准每周期评价不良反应。结果: 58例晚期胃癌患者中, 4例完全缓解(complete remission, CR), 32例部分缓解(partial remission, PR), 13例疾病稳定(stable disease, SD), 9例疾病进展(progressive disease, PD), 客观有效率(objective response rate, ORR)为62.1%(36/58), 疾病控制率(disease control rate, DCR)为84.5%(49/58)。所有患者的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为7.1个月(95%CI: 5.51~8.69), 中位总生存期(median overall survival, mOS)为13.0个月(95%CI: 10.62~15.37)。结论: 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案一线治疗晚期胃癌疗效较好, 不良反应可耐受。

[关键词] 白蛋白结合型紫杉醇; 替吉奥; 晚期胃癌

Clinical efficacy of albumin-bound paclitaxel combined with S-1 in the first-line treatment of advanced gastric cancer

CHEN Jing, WANG Haiyan, TIAN Weiping

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects and safety of albumin-bound paclitaxel combined with S-1 in the first-line treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 58 patients with advanced gastric cancer who received albumin-bound paclitaxel combined with S-1 regimen from April 1, 2018 to April 30, 2020 in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University was performed. The short-term curative effect was evaluated every two cycles of chemotherapy, the long-term curative effect was evaluated via following up the survival, and adverse reactions were evaluated every cycle according to the NCI-CTC3.0 standard. **Results:** Among 58 patients with advanced gastric cancer, 4 had complete remission (CR), 32 had partial remission (PR), 13 had stable disease (SD), and 9 had progression disease (PD). The objective response rate (ORR) was 62.1% (36/58), and the disease control rate (DCR) was 84.5% (49/58); the median progression-free survival (mPFS) of all patients was 7.1 months (95%CI: 5.51 to 8.69), and the median overall survival (mOS)

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-10

通信作者 (Corresponding author): 汪海岩, Email: xzhaiyan68@163.com

was 13.0 months (95%CI: 10.62 to 15.37). **Conclusion:** The combination of albumin-bound paclitaxel and ticiglo regimen in the first-line treatment of advanced gastric cancer is effective, and the adverse reactions are tolerable.

Keywords albumin-bound paclitaxel; S-1; advanced gastric cancer

胃癌是一种常见肿瘤疾病, 预后相对较差, 对全球健康构成严重威胁。国外研究机构发布的2018年全球癌症数据^[1]显示胃癌发病率位全部恶性肿瘤第6位。我国是恶性肿瘤高发国家, 据国家癌症中心统计发布的2019年全国恶性肿瘤发病率数据显示胃癌发病率及病死率居我国恶性肿瘤第2位, 每年新发病人40.3万, 预计到2020年, 新发病例达到34.6万, 发病率24.30/10万^[2]。因胃癌早期症状隐匿, 表现多不典型, 虽目前手术治疗是胃癌首选治疗方式, 但因发现时患者多处于中晚期, 已失去手术最佳时机, 故大多数晚期胃癌患者选择化疗方案为主。传统化疗常选用以紫杉醇为基础的双药联合化疗, 白蛋白结合型紫杉醇是一种新型紫杉醇制剂, 其不仅降低了传统紫杉醇的细胞毒作用, 同时有更高的肿瘤内药物浓度及更强的抗肿瘤活性, 而替吉奥是一种抗代谢药物, 主要通过干扰DNA合成而阻碍肿瘤细胞增殖, 由于两者药理作用靶点及时相不同, 两者联合可起到相加或增强作用。本研究旨在探究白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案在晚期胃癌一线治疗中的临床疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析徐州医科大学附属医院2018年4月1日至2020年4月31日接受白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案一线化疗的晚期胃癌58例患者的临床资料。纳入标准: 1)不能手术或术后复发; 2)至少完成2个周期化疗; 3)组织病理学确诊为胃腺癌, 经影像学检查为转移性胃癌; 4)治疗前未经过任何化疗; 5)血常规、电解质、肝肾功能未示明显异常; 6)有可测量病灶评估疗效, 可测量病灶包括锁骨上、腹膜后和腹腔淋巴结及肝、肺、骨转移灶; 7)预期生存期 ≥ 3 个月。排除标准: 1)对紫杉醇类药物过敏者; 2)影响药物吸收的疾病如肠梗阻、吞咽困难、难以控制的恶心呕吐等; 3)存在严重心血管疾病及中毒的肾功能不全者; 4)未按照每2个周期化疗评估疗效者。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准。

1.2 方法

治疗组一线治疗方案为白蛋白结合型紫杉醇120 mg/m², 静脉滴注, d1、d8; 替吉奥胶囊40 mg(体表面积 < 1.25 m²)或50 mg(体表面积1.25~1.5 m²), 60 mg(体表面积 > 1.5 m²), 每天2次, d1~21; 21 d为1个周期。每周化疗前行血常规、凝血功能、肝肾功能、消化道肿瘤标志物、腹部CT等检查, 排除化疗禁忌或明确病情是否进展方可行下周期化疗。

1.3 观察指标及疗效评定标准

采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评定临床近期疗效^[3]: 完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD); 以CR+PR计算客观有效率(objective response rate, ORR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。近期疗效是对化疗2个周期的疗效评定, 同时评估患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)等远期疗效。通过回顾既往病例及化验结果, 分析并记录患者白细胞减少、恶心、呕吐、脱发、感觉神经异常、肾损伤等不良反应的发生情况。不良反应按国际肿瘤通用毒性标准(NCI CTC)3.0标准分为1~4级。

1.4 随访

治疗患者每2个月随访1次, 采用胸部增强、腹部CT(包括肾上腺)、脑部MRI和骨扫描评估肿瘤是否有进展。直至患者死亡或随访结束。对确诊时间较长, 治疗已结束的患者进行电话随访。随访截至2020年4月30日。

1.5 统计学处理

采用SPASS 22.0软件进行数据统计处理, PFS和OS采用Kaplan-Meier生存曲线绘制和分析。

2 结果

2.1 近期疗效

58例患者共完成白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案化疗263个周期, 至少2个周期, 最多

6个周期, 平均4.5个周期。在58例晚期胃癌患者中, 4例CR, 32例PR, 13例SD, 9例PD, ORR为62.1%(36/58), DCR为84.5%(49/58)。

2.2 生存分析

所有患者的中位PFS为7.1个月(95%CI: 5.51~8.69, 图1); 中位OS为13.0个月(95%CI: 10.62~15.37, 图2)。

2.3 不良反应

所有患者接受白蛋白结合型紫杉醇联合替

吉奥方案化疗后的主要不良反应包括白细胞减少(58.6%)、恶心呕吐(55.1%)、感觉神经异常(50%)、脱发(48%)、肝功能损害(43.1%)。III~IV度不良反应包括白细胞减少、脱发及周围神经病变, 其中白细胞减少的发生率为8.6%, 脱发的发生率为1.7%, 周围神经病变的发生率为5.2%。其余不良反应, 如血小板减少、肝肾功能异常、腹泻、发热、恶心呕吐均为I~II度。未出现因严重不良反应停止治疗及相关死亡患者(表1)。

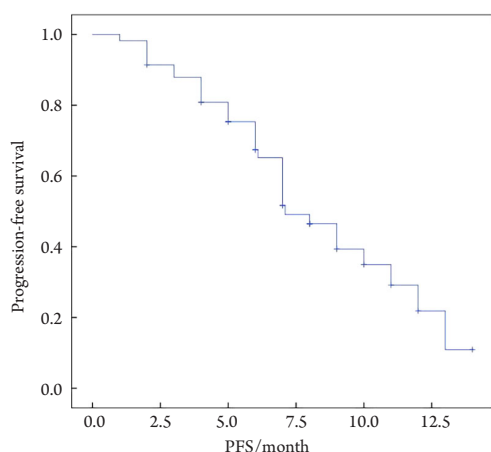


图1 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗胃癌患者的PFS

Figure 1 PFS of patients with gastric cancer in the first-line treatment of albumin-bound paclitaxel combined with S-1

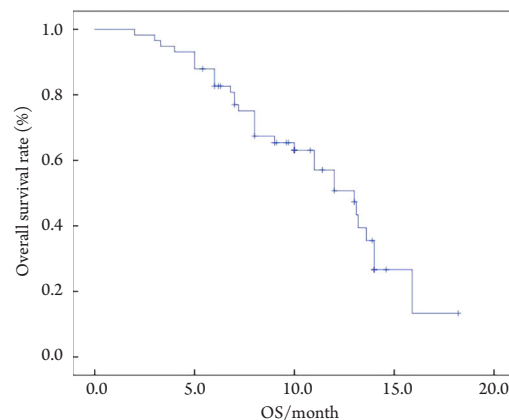


图2 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗胃癌患者的OS函数曲线

Figure 2 OS function curve of albumin-bound paclitaxel in combination with S-1 for the first line of treatment of gastric cancer patients

表1 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥化疗的不良反应

Table 1 Adverse reactions of albumin-bound paclitaxel in combination with S-1 therapy

药物不良反应	分级/[例(%)]				
	0级	I级	II级	III级	IV级
白细胞减少	10 (17.2)	12 (20.7)	7 (12.1)	3 (5.2)	2 (3.4)
恶心呕吐	17 (29.3)	13 (22.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝功能损害	16 (27.6)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肾功能损害	11 (18.9)	12 (20.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹泻	10 (17.2)	6 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱发	21 (36.2)	4 (6.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)
周围神经病变	15 (25.9)	9 (15.5)	2 (3.4)	3 (5.2)	0 (0.0)
血小板减少	28 (43.1)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
发热	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3 讨论

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 发病率和病死率均居世界前列。根治性手术虽被公认为是最佳治疗手段, 但因其早期症状不典型, 发病时大部分患者已失去根治性手术切除的机会, 同时术后复发转移风险较高, 不适当的手术治疗可能会加速患者病情恶化, 极大影响患者预后^[4]。转移性胃癌预后差, 生存率低, 因此在治疗方面寻找高效、低毒的化疗方案具有重要的临床意义。近年来随着精准医学的不断发展, 化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗等多种疗法被相继应用治疗晚期胃癌, 据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐对于进展期胃癌患者的全身化疗, 以氟脲嘧啶类药物联合其他化疗药物进行化疗是一线治疗方案之一^[5]。

替吉奥是一种新型口服氟尿嘧啶类衍生物, 由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成, 与传统氟尿嘧啶药物相比, 它提升了肿瘤细胞内的药物浓度和作用时间, 同时减少了药物不良反应^[6], 已有较多研究^[7-8]证实替吉奥联合其他药物进行临床治疗可以改善胃癌的缓解率或中位生存时间。白蛋白结合型紫杉醇是以人血白蛋白作为辅料的一类紫杉醇新型制剂。其通过结合细胞膜上的白蛋白受体, 激活细胞膜上的小窝蛋白, 通过血管内皮细胞将紫杉醇转运至肿瘤细胞中发挥作用^[9]。相较于普通紫杉醇, 抗肿瘤能力更强, 两药联合可能具有协同抗肿瘤作用, 可更高效地延长晚期胃癌患者的生存期, 且相较于联合其他药物治疗晚期胃癌, 替吉奥联合白蛋白结合型紫杉醇的药物不良反应及药物毒副作用更少。

Ter Veer等^[10]对卡培他滨联合替吉奥组、替吉奥单药组及卡培他滨单药组对晚期胃癌患者的临床疗效进行分析研究, 结果显示替吉奥与卡培他滨单药治疗相比PFS及OS没有差异, 但相较卡培他滨单药治疗, S-1单药治疗过程中患者发生3~4级中性粒细胞减少和1~2级手足综合征的概率较低。而联合组的疗效虽优于两种单药治疗, 但不良反应发生率却明显高于替吉奥单药组及吉西他滨单药组。Sasaki等^[11]报道了白蛋白结合型紫杉醇单药治疗晚期胃癌的中位PFS和OS分别为2.9个月(95%CI: 2.4~3.6)和9.2个月(95%CI: 6.9~11.4)。关于白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案一线治疗晚期胃癌, 国内相关研究鲜有报道。为进一步评估白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃

癌的临床疗效及安全性, 故进行本次临床实验。

综合评估及分析治疗组的58例晚期胃癌患者, 结果显示全组胃癌患者的mPFS及mOS相对于目前晚期胃癌一线标准治疗均得到延长。与Sasaki等^[11]的研究相比, 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案用于晚期胃癌, OS延长约3个月。Jiang等^[12]开展了替吉奥联合传统型紫杉醇一线治疗晚期胃癌的临床疗效分析, 结果显示PFS为5.2个月, OS为12.2个月, 对比此研究, 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案治疗晚期胃癌, PFS延长2个月, OS延长约0.8个月。此外, 国内一项II期研究^[13]与本研究类似, 应用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线方案治疗晚期胃癌, 其mPFS及mOS分别为9.3和14.6个月, 缓解率达到58.9%, 控制率达到87.7%。

本研究显示患者接受白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案化疗后的主要不良反应包括白细胞减少(58.6%)、恶心呕吐(55.1%)、感觉神经异常(50%)、脱发(48%)、肝功能损害(43.1%)。III~IV度不良反应包括白细胞减少、脱发及周围神经病变, 其中白细胞减少的发生率为8.6%, 脱发的发生率为1.7%, 周围神经病变的发生率为5.2%。对比奥沙利铂联合替吉奥、替吉奥联合紫杉醇等联合治疗晚期胃癌相关研究^[14-17], 应用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案治疗晚期胃癌, 患者出现的III~IV度不良反应明显减少, 其安全性较高, 且患者可耐受。

综上所述, 应用白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的临床疗效显著, 且安全性较高, 由于本研究为回顾性研究, 样本量较小, 后期仍需进行大样本随机对照实验评估其疗效及安全性。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
2. 昌盛, 代敏, 任建松, 等. 中国2008年肺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(4): 391-394. CHANG Sheng, DAI Min, REN Jiansong, et al. Estimates and prediction on incidence, mortality and prevalence of lung cancer in China in 2008[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2012, 33(4): 391-394.
3. 白日兰, 崔久嵬. 实体肿瘤免疫相关疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(7): 663-668.

- BAI Rilan, CUI Jiuwei. Advanced research of immune-related response evaluation criteria in solid tumors[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2018, 25(7): 663-668.
4. 韩晨, 赵爱光, 李朝燕. 进展期胃癌新辅助化疗研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(13): 1301-1306.
HAN Chen, ZHAO Aiguang, LI Zhaoyan. Research progress of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Cancer Progress, 2020, 18(13): 1301-1306.
 5. Li L, Guo LY, Mao J. A network meta-analysis protocol of adjuvant chemotherapy for unresectable patients with advanced gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16108.
 6. Kano Y, Ohashi M, Hiki N, et al. Correction to: favorable long-term outcomes of one-year adjuvant S-1 monotherapy for pathological stage II or III gastric cancer treated at a high-volume center[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(6): 1072.
 7. Sun S, Yu H, Wang H, et al. Phase II study of S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic esophageal carcinoma[J]. Oncol Res Treat, 2019, 42(3): 115-122.
 8. Yamada Y, Koizumi W, Nishikawa K, et al. Sex differences in the safety of S-1 plus oxaliplatin and S-1 plus cisplatin for patients with metastatic gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(9): 2875-2883.
 9. 袁海峰, 乔萍. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期难治性乳腺癌的疗效及安全性探讨[J]. 贵州医药, 2020, 44(3): 394-396.
YUAN Haifeng, QIAO Ping. Study on the efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced refractory breast cancer[J]. Guizhou Medical Journal, 2020, 44(3): 394-396.
 10. Ter Veer E, Mohammad NH, Lodder P, et al. The efficacy and safety of S-1-based regimens in the first-line treatment of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 696-712.
 11. 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.
 12. Jiang H, Qian J, Zhao P, et al. A phase II study of biweekly S-1 and paclitaxel (SPA) as first-line chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(1): 197-203.
 13. He MM, Wang F, Jin Y, et al. Phase II clinical trial of S-1 plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in untreated patients with metastatic gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(11): 3575-3582.
 14. 吴琼, 李宁, 邓文英, 等. 多西他赛联合奥沙利铂及替吉奥对比奥沙利铂联合替吉奥在IIIC期胃癌术后辅助化疗的临床疗效及不良反应分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(2): 155-159.
WU Qiong, LI Ning, DENG Wenying, et al. Clinical efficacy and adverse reactions of docetaxel combined with oxaliplatin and S-1 in comparison with oxaliplatin combined with S-1 in adjuvant chemotherapy in stage IIIC gastric cancer after radical gastrectomy[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(2): 155-159.
 15. 仇建玲, 刘军. 替吉奥分别联合紫杉醇或奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的疗效及安全评价[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(12): 1752-1755.
QIU Jianling, LIU Jun. Comparison of effects between fluorouracil combined with oxaliplatin and paclitaxel in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Basic & Clinical Medicine, 2019, 39(12): 1752-1755.
 16. 汪春梅, 周国志. 紫杉醇联合替吉奥与奥沙利铂联合替吉奥在胃癌辅助化疗中的比较研究[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1160-1164.
WANG Chunmei, ZHOU Guozhi. A comparative study of paclitaxel combined with tigiao and oxaliposide combined with tigio in adjuvant chemotherapy of gastric cancer[J]. Hebei Medicine, 2020, 26(7): 1160-1164.
 17. Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 250-258.

本文引用: 陈静, 汪海岩, 田伟平. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的临床疗效[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2568-2572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.012

Cite this article as: CHEN Jing, WANG Haiyan, TIAN Weiping. Clinical efficacy of albumin-bound paclitaxel combined with S-1 in the first-line treatment of advanced gastric cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(11): 2568-2572. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.012