

每周脂质体紫杉醇联合替吉奥胶囊治疗 晚期胃癌的临床疗效及安全性

陈 蕾,庄志祥,陶家龙,王 吉,沈旭东,陈志刚,朱明高,卞华慧

Efficacy and Safety of Weekly Liposome-paclitaxel Combined with Tegafur on Metastatic Gastric Cancer

CHEN Lei, ZHUANG Zhixiang, TAO Jialong, WANG Ji, SHEN Xudong, CHEN Zhigang, ZHU Ming-gao, BIAN Huahui

Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding Author: ZHUANG Zhixiang, E-mail: sdfeyzxx@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of weekly liposome- paclitaxel combination with tegafur against gastric cancer. **Methods** Thirty metastatic gastric cancer patients received 42-day cycle of liposome- paclitaxel on day 1,8,15,22 and tegafur on day 1 to 28. Response rate and toxicity were evaluated every cycle. **Results** The median number of treatment was 2 cycles (1-6 cycles). The overall response rate was 26.7%, the disease controlled rate was 80%. The median progression free survival time was 6.5 months. The median overall survival time was 13.5 months. The main treatment related toxicities were hematologic toxicity, fatigue, and gastrointestinal reaction. Grade III-IV toxicity included neutropenia (13.3%) and fatigue (3.3%). **Conclusion** Combination therapy of weekly liposome-paclitaxel and tegafur is an effective and well tolerated regimen in metastatic gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Liposome-paclitaxel; Tegafur; Weekly regime; Efficacy

摘 要:目的 观察脂质体紫杉醇每周联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的疗效和不良反应,评价该方案的耐受性。**方法** 30 例晚期胃癌患者接受脂质体紫杉醇每周方案联合替吉奥胶囊治疗:脂质体紫杉醇 60 mg/m²,d1,8,15,22,替吉奥胶囊 60 mg d1~28,每 6 周为 1 疗程。每疗程评价疗效及不良反应。**结果** 所有的患者中位治疗疗程为 2 个(1~6 个)。30 例患者中 CR 0 例,PR 8 例,SD 16 例,PD 6 例,有效率为 26.7%,疾病控制率为 80%。中位 PFS 时间为 6.5 月,中位生存时间为 13.5 月。主要的不良反应包括骨髓抑制、乏力和消化道反应。III~IV 级毒性为中性粒细胞减少 4 例(13.3%),乏力 1 例(3.3%)。**结论** 脂质体紫杉醇每周联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的近期疗效好,耐受性好,可推荐作为晚期胃癌的治疗选择。

关键词: 胃癌;脂质体紫杉醇;替吉奥;每周方案;疗效

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A

0 引言

晚期胃癌化疗的主要目的是缓解症状、提高生活质量、控制肿瘤生长和延长生存。和其他肿瘤患者相比,晚期胃癌患者往往由于营养状态差,对化疗的耐受性更差,因此,含蒽环,铂类及氟尿嘧啶的三药联合方案及改良方案虽然疗效更好,但多数患者难以耐受其带来的严重不良反应,如心脏毒性,骨髓

抑制等。因此 DCF、ECF、改良 ECF,以及常用的 PF、XP 等方案,均为 NCCN I 类推荐的晚期胃癌一线治疗方案^[1],但尚无标准治疗方案。

本文收集了苏州大学附属第二医院肿瘤科采用脂质体紫杉醇联合替吉奥胶囊联合方案治疗的晚期胃癌患者,对近期疗效、无疾病进展时间、生存及不良反应进行了分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 10 月 1 日—2012 年 2 月 28 日,就诊于苏州大学附属第二医院的晚期胃癌接受了脂质

收稿日期:2012-07-30;修回日期:2012-10-31
作者单位:215004 江苏苏州,苏州大学附属第二医院肿瘤科
通信作者:庄志祥, E-mail: sdfeyzxx@sina.com
作者简介:陈蕾(1979-),女,硕士,主治医师,主要从事恶性肿瘤内科治疗工作

体紫杉醇每周方案联合替吉奥胶囊治疗的患者 30 例。其中一线治疗 20 例(66.7%),二线治疗 8 例,三线治疗 2 例。男 20 例(66.7%)、女 10 例(33.3%);中位年龄59.5岁(31~78 岁)。病理类型为低分化腺癌者 9 例,中分化腺癌 9 例,高分化腺癌 1 例,印戒细胞癌 4 例,分化不详的腺癌 7 例。25 例患者为接受根治性手术后复发的患者,其中 11 例接受了辅助化疗,14 例患者仅接受了根治性手术;5 例患者胃癌诊断时即存在远处转移,无法接受手术。复发转移部位包括:腹膜后淋巴结、肝、卵巢,腹膜和骨,具体见表 1。

表 1 30 例晚期胃癌患者一般特征

Table 1 Characteristics of thirty metastatic gastric cancer patients

Characteristics	n = 30(%)
Age(median)	31-78y(59.5y)
Gender	
Male	20(66.7)
Female	10(33.3)
Histologic type	
Poorly-differentiated adenocarcinoma	9(30.0)
Moderately-differentiated adenocarcinoma	9(30.0)
Well-differentiated adenocarcinoma	1(3.3)
Signet-ring cell carcinoma	4(13.3)
Adenocarcinoma undefined	7(23.3)
Primary treatment	
Surgery	25(83.3)
No surgery	5(16.7)
Primary chemotherapy	
First line	20(66.7)
Second line	8(26.7)
Third line	2(6.7)

1.2 治疗方法

脂质体紫杉醇 60 mg/m²,d1,8,15,22,替吉奥胶囊 60 mg d1~28,每 6 周为 1 疗程。每 1 疗程评价疗效(每疗程为 6 周,相当于传统 3 周方案的 2 疗程)。治疗持续至患者病情进展或出现不可耐受的毒性,总治疗疗程数不超过 6 个。疗效评价根据 RECIST 1.0 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以 CR + PR 计算有效率,CR + PR + SD 计算疾病控制率。毒性反应采用 NCI CTC 3.0 毒性评价标准分为 0~Ⅳ级。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 15.0 软件进行分析,分类资料用百分率进行描述,生存采用 Kaplan-Meier 及 Life-Table 方法分析。

2 结果

2.1 近期疗效

所有患者至少接受 1 疗程的化疗,中位治疗疗程为 2 个(1~6 个)。30 例患者均可评价疗效,其中 CR 0 例,PR 8 例,SD 16 例,PD 6 例,有效率为 26.7%,疾病控制率为 80%。其中一线治疗患者共 20 例,PR 7 例,SD 11 例,PD 2 例,有效率为 35%,疾病控制率为 90%;二线治疗患者 8 例,PR 1 例,SD 5 例,PD 2 例,有效率为 12.5%,疾病控制率为 75%;三线治疗患者 2 例,均于治疗后明显进展。

2.2 无疾病进展时间及中位生存时间

30 例患者中位 PFS 时间为 6.5 月,见图 1,中位生存时间为 13.5 月。

2.3 不良反应

主要的不良反应包括骨髓抑制、乏力和消化道反应,见表 2。13 例(43.3%)患者发生 I~Ⅳ度骨髓抑制,其中 4 例(13.3%)患者出现Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少伴发热,7 例(23.3%)患者为 I~Ⅱ度粒细胞减少,1 例(3.3%)患者出现 I 度贫血,1 例(3.3%)患者出现 I 度粒细胞减少,伴 I 度血小板减少。3 例(10%)患者化疗后出现乏力,其中 1 例(3.3%)患者因Ⅲ度乏力拒绝进一步治疗。3 例(10%)患者出现消化道反应,其中 2 例(6.7%)患者为 I 度恶心呕吐反应,1 例(3.3%)患者化疗后出现暂时性呃逆,化疗结束后好转。

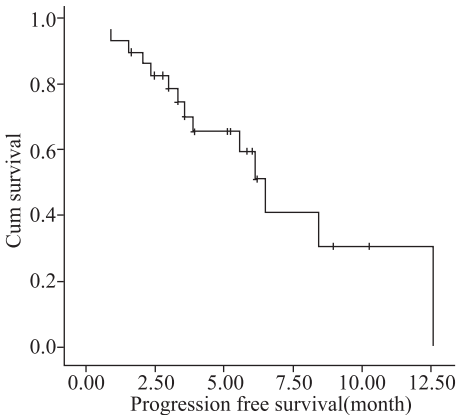


图 1 30 例晚期胃癌患者无疾病进展时间
Figure 1 Progression free survival (PFS) of thirty metastatic gastric cancer patients

表 2 30 例晚期胃癌患者化疗相关不良反应

Table 2 Chemotherapy-related toxicity of thirty metastatic gastric cancer patients

Toxicity	Grade (n = 30, %)	
	I - II	III - V
Neutropenia	7(23.3)	4(13.3)
Anemia	1(3.3)	0(0)
Thrombocytopenia	1(3.3)	0(0)
Fatigue	2(6.7)	1(3.3)
Gastrointestinal toxicity	3 (10.0)	0 (0)

3 讨论

晚期胃癌患者对化疗的耐受性较其他晚期恶性肿瘤患者差,多不能接受较强的多药联合化疗。单药化疗在晚期胃癌的有效率往往仅有 20%~30%,而多药联合化疗的生存期虽较单药大约延长1.0月,但毒性反应发生率及治疗相关死亡均高于单药化疗^[2]。为了疗效及毒性的平衡,临床医生多选择两药联合的方案。

紫杉类药物在晚期胃癌的治疗中显示较好的应用前景。V325 临床研究中比较了 DCF 方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶)对比 CF 方案(顺铂+5-氟尿嘧啶)一线治疗晚期胃癌的疗效,显示 DCF 组的 DFS 和 OS 明显长于 CF 组。然而在多西他赛联合 CF 方案取得良好疗效的同时,该方案导致的Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少,多数患者难以耐受^[3]。既往研究提示,紫杉醇和多西他赛相比,耐受性更佳,疗效相近,提示紫杉醇是代替多西他赛是一种有效的改良方案^[4]。目前发现每周紫杉醇的给药方式与传统的三周疗法 疗效相近,不良反应更低,耐受性更好^[5-8]。替吉奥胶囊是一种新型的口服氟尿嘧啶药物,其单药或联合顺铂在亚洲人群中已证实对晚期胃癌有效,同时具有较好的安全性^[9]。

在本组单中心临床研究中,采用的是紫杉醇的新型制剂脂质体紫杉醇,由于其采用了脂质体包裹技术,降低了过敏发生概率,提高了药物的靶向作用和稳定性。本研究结果提示,采用每周给药方式联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌患者,全组有效率、疾病控制率及 PFS 时间与历史文献报道相仿,同时全组不良反应轻微,患者耐受性好,说明该两药的方案值得我们进行Ⅲ期临床研究。

参考文献:

[1] Jin ML, Lin F, Shen L, *et al.* Guideline of gastric cancer (China)[S]. 2011. [金懋林, 林锋, 沈琳, 等. 胃癌临床实践指南(中国版)[S]. 2011.]

[2] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, *et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2903-9.

[3] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, *et al.* Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(22): 3205-9.

[4] Park SH, Lee WK, Chung M, *et al.* Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(2): 225-9.

[5] Gao G, Chu H, Zhao L, *et al.* A meta-analysis of paclitaxel-based chemotherapies administered once every week compared with once every 3 weeks first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(3): 380-6.

[6] Huang TC, Campbell TC. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: A meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(6): 613-7.

[7] Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, *et al.* Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(22): 4216-23.

[8] Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, *et al.* Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(10): 3353-61.

[9] Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al.* S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3): 215-21.

[编辑:刘红武;校对:周永红]