

雷替曲塞联合槐耳颗粒二线治疗晚期胃癌临床观察

詹 鹏, 韩 涛, 杨晓丹, 谢晓冬, 郑振东
沈阳军区总医院 全军肿瘤诊治中心 肿瘤科 辽宁 沈阳 110016

[摘要] 目的 探讨雷替曲塞联合槐耳颗粒二线治疗晚期胃癌的疗效与安全性。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的二线给予雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗的 21 例患者临床资料。治疗方法为第 1 天雷替曲塞 3 mg/m^2 静脉滴注; 第 1 天至第 21 天槐耳颗粒 20 g, 每日 3 次口服, 21 d 为 1 周期。每周评价不良反应, 直至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。每 2 个周期评价疗效, 随访患者的生存状况。结果 21 例患者共完成 114 周期化疗, 平均 5.4 周期。所有患者均可评价疗效。其中, 部分缓解 (PR) 3 例, 疾病稳定 (SD) 10 例, 疾病进展 (PD) 8 例, 有效率 (RR) 为 14.3%, 疾病控制率 (DCR) 为 61.9%。中位无进展生存期 3.1 个月, 中位总生存期 5.2 个月, 无治疗相关性死亡。不良反应主要为血液学毒性, 其中, 中性粒细胞减少 5 例 (23.8%), 血红蛋白减少 3 例 (14.2%), 粒细胞缺乏性发热 1 例 (4.8%)。结论 雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗晚期胃癌疗效较好, 且耐受性良好。

[关键词] 雷替曲塞; 槐耳颗粒; 晚期胃癌; 二线治疗

doi: 10.16680/j.1671-3826.2017.01.07 文章编号: 1671-3826(2017)01-0024-03

Raltitrexed combined huaier granule as second-line treatment in advanced gastric cancer

ZHAN Peng, HAN Tao, YANG Xiao-dan, XIE Xiao-dong, ZHENG Zhen-dong (Department of Oncology, Cancer Center of PLA, The General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of raltitrexed combined with huaier granule as second-line treatment in advanced gastric cancer. **Methods** A retrospective study was performed on 21 patients with advanced gastric cancer who received raltitrexed combined with huaier granule as second-line treatment from January 2014 to December 2015. Raltitrexed was given by intravenous drip in 3 mg/m^2 (first day), huaier granule was given by oral with 20 g, three times a day (from the first day to the twenty-first day), twenty-one days as a cycle. The adverse reactions were evaluated every cycle until progression of disease or adverse reaction which cannot be tolerated. The short-term response was evaluated every two cycles. The patients were followed up, and the survival status was analyzed. **Results** Twenty-one patients received 114 cycles chemotherapy in average 5.4 cycles. All the patients were evaluable for response. There were 3 cases of partial response (PR), 10 cases of stable disease (SD) and 8 cases of progressive disease (PD). The response rate (RR) was 14.3% and disease control rate (DCR) was 61.9%. The median PFS was 3.1 months, the median overall survival (OS) was 5.2 months. There was no treatment related death. The major side effects were myelosuppression. There were 5 cases (23.8%) of neutropenia, 3 cases (14.2%) of anemia, 1 case (4.8%) of lack of granulocyte fever. **Conclusion** Raltitrexed combined huaier granule as second-line chemotherapy treatment in advanced gastric cancer showed good effect and tolerance.

Key words: Raltitrexed; Huaier granule; Advanced gastric; Second-line treatment

胃癌患者病死率在肿瘤相关死亡中位居第三^[1]。对于一线治疗失败或缓解后再次出现进展的胃癌患者, 与最佳支持治疗相比, 二线治疗可延长生存期, 提高生活质量。研究发现, 奥沙利铂、伊立替康、5-Fu、卡培他滨、S1、紫杉醇单药或联合二线治疗晚期胃癌, 均有一定的有效性, 治疗有效率

3%~30%不等^[2-3]。雷替曲塞具有抗肿瘤作用, 在细胞内滞留时间长, 且与 5-Fu 不存在交叉耐药。槐耳颗粒的主要抗肿瘤活性成分为蛋白多糖, 单独或联合其他化疗药物对于中晚期大肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等有一定疗效^[4-5]。多项临床研究显示, 雷替曲塞的联合化疗方案治疗晚期大肠癌取得了较好的疗效^[6-8], 但雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗晚期胃癌报道较少见。本研究对二线应用雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗的晚期胃癌患者临床资料进行回顾性分析, 探讨其疗效及安全性。现报道如下。

基金项目: 辽宁省博士科研启动基金 (201501022); 北京医卫健康公益基金 (YWKYQ2001); 军队医学科技青年培育计划 (15QNPO05)

第一作者: 詹 鹏 (1985-), 男, 辽宁沈阳人, 主治医师, 硕士

通信作者: 郑振东, E-mail: doctor_zzd@163.com;

韩 涛, E-mail: than1984@sina.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集沈阳军区总医院肿瘤科2013年1月至2015年12月收治的经病理学或细胞学确诊为晚期胃癌的21例患者的临床资料,二线均应用雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗。其中,男性13例,女性8例;年龄35~63岁,中位年龄45岁;病理类型均为腺癌,其中,印戒细胞癌3例;分化程度包括中分化腺癌14例,低分化腺癌7例;转移部位包括肺、肝、骨、脑、淋巴结及软组织。纳入标准:(1)一线化疗失败或缓解后再次出现进展;(2)至少有1个可测量病灶;(3)功能状态评分0~2分;(4)预计生存期>3个月;(5)无重要脏器功能障碍。

1.2 研究方法 患者均采用雷替曲塞联合槐耳颗粒方案治疗,第1天雷替曲塞 3 mg/m^2 静脉滴注;第1~21天槐耳颗粒20g,每日3次口服,21d为1个周期。每个周期评价不良反应,每2个周期评价疗效,直至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。所有患者均至少接受2个周期的化疗。通过来院就诊和电话随访进行患者随访。

1.3 疗效与不良反应评价 近期疗效按照实体瘤的疗效评价标准1.1^[9](response evaluation criteria in solid tumor, RECIST Version 1.1)进行评定,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stabled disease, SD)以及疾病进展(progressive disease, PD)。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为化疗开始至疾病进展或死亡时间,总生存期(overall survival, OS)定义为化疗开始至死亡时间。不良反应按照CTCAE 4.0分级标准分为0~4级,每个周期进行不良反评价。

有效率(response rate, RR) = (CR + PR) 例数 / 总例数 × 100%

疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) 例数 / 总例数 × 100%

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料以百分率(%)表示,生存分析采用Kaplan-Meier法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 21例患者共完成114个周期化疗,平均5.4个周期。所有患者均可评价疗效。其中,PR者3例,SD者10例,PD者8例,RR为14.3%,DCR为61.9%。

2.2 远期疗效 21例患者共随访108.5个月,中位随访时间5.2个月,无失访患者。21例患者中位PFS为3.1个月,中位OS为5.2个月。见图1、2。

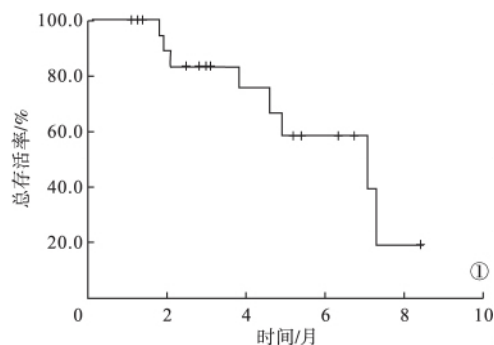


图1 21例患者PFS

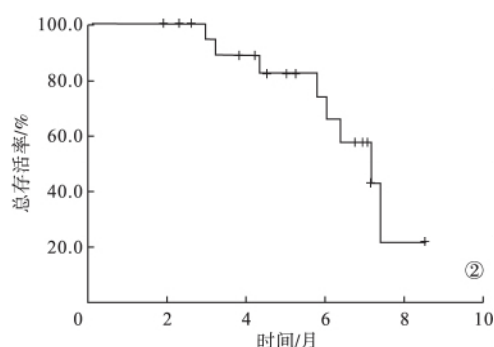


图2 21例患者OS

2.3 不良反应 本组21例患者不良反应主要为I~II级血液学毒性,未出现III~IV级不良反应,无治疗相关性死亡。其中,中性粒细胞减少5例(23.8%),血红蛋白减少3例(14.2%),粒细胞缺乏性发热1例(4.8%)。

3 讨论

胃癌是严重威胁人类健康的疾病。晚期胃癌不可治愈,以化疗为主的全身综合治疗是其主要的治疗方式。研究显示,化疗能够改善胃癌患者的中位生存期,提高生存质量^[10]。过去对于一线化疗失败的晚期胃癌患者,应给予二线化疗还是选择最佳支持治疗一直存在争议。一项纳入1080例患者的III期临床研究表明,20%~50%的进展期胃癌患者在一线治疗失败后会选择二线治疗,而在日本等东亚国家,更超过70%^[11-12]。目前,晚期胃癌的二线治疗仍无标准方案。晚期胃癌患者往往已接受过多周期化疗,常难以耐受联合化疗的相关不良反应。因此,寻找一种高效、低毒性的治疗方式显得尤为重要。

雷替曲塞是一种喹唑啉叶酸盐类似物,通过抑制胸苷酸合成酶发挥抗肿瘤作用。此外,雷替曲塞能通过还原型叶酸甲氨喋呤细胞膜载体被细胞摄取,从而代谢成一系列多聚谷氨酸化合物,抑制细胞 DNA 合成。研究显示,含雷替曲塞的联合化疗方案治疗晚期大肠癌取得了较好的疗效,不良反应可耐受^[13]。洪雷等^[14]建立人胃癌 MGC-803 细胞荷瘤鼠模型,证实雷替曲塞对人胃癌细胞 MGC-803 裸鼠有抑瘤作用,且雷替曲塞与 5-Fu 间的抑瘤作用无明显差异。槐耳是一种入药 1 500 年,但湮没已 300 余年的重要药用菌。成品槐耳颗粒对肝癌、肺癌、食管癌、胃癌均有一定疗效。研究证实,槐耳颗粒在体外对胃癌细胞 SGC-7901 有明显的增殖抑制作用与凋亡诱导作用^[15]。

本研究 21 例患者均可评价疗效,RR 为 14.3%,DCR 为 61.9%,中位 PFS 为 3.1 个月,中位 OS 为 5.2 个月。王清波等^[16]研究表明,一线化疗失败的晚期胃癌患者,二线给予伊立替康联合雷替曲塞方案化疗,RR 为 15.2%,DCR 为 63.6%,中位 PFS 为 3.3 个月。本研究雷替曲塞联合槐耳颗粒二线治疗晚期胃癌疗效与文献报道的联合化疗疗效相当,但不良反应较联合化疗轻微,耐受性好。目前研究表明,槐耳颗粒具有促进细胞及体液免疫、抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转耐药细胞株等功能,这种与化疗联合的协同增效作用,为临床给予肿瘤晚期患者槐耳颗粒联合较小剂量单药化疗提供了理论依据。但槐耳颗粒诱导肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤细胞耐药的作用尚处于基础研究阶段。

综上所述,雷替曲塞联合槐耳颗粒治疗晚期胃癌疗效较好,且耐受性良好。但本研究样本量较小,雷替曲塞联合槐耳颗粒的疗效及其机制需进一步临床大样本研究。

参考文献:

- [1] 王江峰,陈晨,毛伟敏. Lnc RNAG AS5 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 27-29.
- [2] 苕亭亭,张梅,李平. 胃癌术后辅助化疗及中药干预作用[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(3): 316-319.
- [3] 常青. 伊立替康联合替吉奥二线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2254-2256.
- [4] 贾艳会,张剑白. 槐耳的抗肿瘤实验研究及临床应用进展[J].

检验医学与临床, 2016, 13(7): 989-991.

- [5] 华向东,尚海,何忠野,等. 槐耳颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌伴微血管侵犯根治术后的疗效分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(8): 982-986.
- [6] Cheng K, Chen Y, Li LH, et al. Raltitrexed combined with bevacizumab in heavily pretreated metastatic colorectal cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(4): 727-729.
- [7] Barni S, Ghidini A, Coinu A, et al. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer [J]. Anti-cancer Drugs, 2014, 25(10): 1122-1128.
- [8] Bozkurt O, Karaca H, Ciltas A, et al. Efficacy and safety of raltitrexed combinations with uracil-tegafur or mitomycin C as salvage treatment in advanced colorectal cancer patients: a multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(4): 1845-1849.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] Ni Z, Li C, Yan C, et al. Efficacy and safety of surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2016, 19(12): 1406-1413.
- [11] Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(12): 2395-2403.
- [12] Kim SM, Park SH. Chemotherapy beyond second-line in advanced gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(29): 8811-8816.
- [13] 谢达成,李宁,王静珏,等. 雷替曲塞联合伊立替康两周方案对比 FOLFORI 方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 2(18): 140-143.
- [14] 洪雷,李华,常靓,等. 雷替曲塞对人胃癌裸鼠移植瘤生长的影响及其机制[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(12): 766-770.
- [15] 吴志慧,蒋建伟,曹明溶,等. 槐耳清膏诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的实验研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(4): 370-373.
- [16] 王清波,冯继锋,陆建伟,等. 伊立替康联合雷替曲塞二线治疗晚期胃癌的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(10): 909-912.

(收稿日期: 2016-11-30)