

·药物与临床·

多西他赛腹腔灌注加静脉化疗及口服替吉奥联合阿帕替尼 治疗胃癌腹膜转移患者的效果

杨欢,朱梅,张改琴,王雪,李文广,赵鸿鹰
(徐州市肿瘤医院肿瘤内科,江苏 徐州 221000)

摘要:目的 研究多西他赛腹腔灌注加静脉化疗及口服替吉奥联合阿帕替尼治疗胃癌腹膜转移患者效果。方法 选取 2016 年 1 月-2018 年 1 月我院就诊的胃癌腹膜转移患者 60 例,随机分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组给予多西他赛腹腔灌注加静脉化疗辅以口服替吉奥胶囊,观察组在对照组基础上加用阿帕替尼治疗,比较两组临床疗效、CEA、CA125、CA19-9、不良反应发生率及生存率。结果 观察组总有效率为 93.33%,高于对照组的 66.67%($P<0.05$);两组治疗后 CEA、CA125、CA19-9 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组不良反应总发生率及 1、2、3 年生存率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用多西他赛腹腔灌注加静脉化疗及口服替吉奥联合阿帕替尼治疗胃癌腹膜转移患者的效果理想,能有效降低肿瘤标志物水平,延长生存期,安全性较好。

关键词:胃癌腹膜转移;阿帕替尼;多西他赛;替吉奥

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.19.034

文章编号:1006-1959(2022)19-0121-03

Effect of Docetaxel Intraperitoneal Perfusion Plus Intravenous Chemotherapy and Oral Tegafur Combined with Apatinib in the Treatment of Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis

YANG Huan,ZHU Mei,ZHANG Gai-qin,WANG Xue,LI Wen-guang,ZHAO Hong-ying

(Department of Oncology,Xuzhou Cancer Hospital,Xuzhou 221000,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To study the effect of intraperitoneal perfusion of docetaxel plus intravenous chemotherapy and oral administration of tegafur combined with apatinib in the treatment of gastric cancer patients with peritoneal metastasis. **Methods** From January 2016 to January 2018, 60 patients with peritoneal metastasis of gastric cancer in our hospital were randomly divided into control group and observation group, with 30 cases in each group. The control group was treated with docetaxel intraperitoneal perfusion plus intravenous chemotherapy combined with oral tegafur capsule. The observation group was treated with apatinib on the basis of the control group. The clinical efficacy, CEA, CA125, CA19-9, incidence of adverse reactions and survival rate were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was higher than 66.67% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA125 and CA19-9 in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions and the 1-, 2- and 3-year survival rates in the observation group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Docetaxel intraperitoneal infusion combined with intravenous chemotherapy and oral tegafur combined with apatinib are effective in the treatment of gastric cancer with peritoneal metastasis, which can effectively reduce the level of tumor markers, prolong the survival time and have good safety.

Key words: Peritoneal metastasis of gastric cancer; Apatinib; Docetaxel; Tegafur

胃癌(gastric cancer)作为消化系统常见的恶性肿瘤^[1],在早中期一般通过根治术或化疗延缓病情发展,从而延长生存时间^[2]。研究发现^[3],40%的胃癌患者会出现腹膜转移。胃癌晚期患者肿瘤细胞早已转移扩散,甚至脱落到腹腔内,发生腹膜转移,病情进入进展期,难以治愈,也极易引起死亡。多西他赛属于紫杉醇类抗肿瘤药物,耐受性好,不良反应少,能有效控制胃癌腹膜转移。替吉奥为一种口服的氟尿嘧啶类药物,副反应小,是目前治疗晚期胃癌常用的化疗药。新型小分子血管内皮生长因子受体抑制剂阿帕替尼,作为晚期胃癌的三线治疗方案选择,已取得可靠的治疗疗效^[4]。有研究表明^[5,6],SOX 方案与阿帕替尼的联合应用也已在进展期胃癌的新辅

助化疗中有了一定的数据基础。本研究主要探讨多西他赛腹腔灌注加静脉化疗联合阿帕替尼治疗胃癌腹膜转移患者的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月-2018 年 1 月徐州市肿瘤医院就诊的胃癌腹膜转移患者 60 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组男 18 例,女 12 例;年龄 36~76 岁,平均年龄(57.31 ± 6.27)岁;病程 1~5 年,平均病程(2.25 ± 1.12)年;贲门病灶 4 例,全胃病灶 7 例,胃窦病灶 8 例,胃体病灶 11 例。观察组男 19 例,女 11 例;年龄 38~77 岁,平均年龄(58.14 ± 6.62)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.35 ± 1.14)年;贲门病灶 5 例,全胃病灶 7 例,胃窦病灶 9 例,胃体病灶 9 例。两组性别、年龄、病程、疾病类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均签定知情同意书且本研究通过我院医学伦理委员会通过。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合《中国癌症研究进展:中国主要癌症的筛查及早诊早治》中的相

基金项目:徐州市卫生健康委科技课题(编号:XWKYHT20200042)

作者简介:杨欢(1987.2-),男,江苏徐州人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤内科临床工作

通讯作者:赵鸿鹰(1975.6-),女,安徽六安人,博士后,主任医师,主要从事肿瘤学专业

关诊断标准; ②年龄>18岁者; ③临床分期为IV期者。排除标准: ①存在严重免疫、血液系统疾病者; ②存在精神方面障碍, 无法配合治疗者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 第1天给予多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20163032, 规格: 0.5 ml: 20 mg)腹腔灌注加静脉化疗, 对腹水患者实施腹腔置管排液后腹腔灌注多西他赛与生理盐水混合液(多西他赛 40 mg+生理盐水 1500 ml), 再静脉滴注多西他赛 80 mg 与生理盐水 250 ml 的混合液; 第1~14天口服替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20080802, 规格: 20 mg/片), 2次/d, 每次 40 mg/m², 每21 d为1个周期, 连续治疗2个周期。

1.3.2 观察组 在对照组基础上联合阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20140049, 规格: 0.25 g×10片)治疗, 于饭后30 min用温水吞服 250 mg, 1次/d, 每21 d为1个周期, 连续治疗2个周期。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、CEA、CA125、CA19-9、不良反应发生率(消化道反应、骨髓抑制、手足综合征、高血压)及生存率。临床疗效: 完全缓解(CR)为患者临床症状消失, 腹水完全消失, 肿瘤

标志物水平正常, 病情不再进展, 至少维持4周; 部分缓解(PR)为患者临床症状显著缓解, 腹水深度降低50%以上, 病情显著好转, 至少维持4周; 疾病稳定(SD)为患者临床症状有所缓解, 腹水深度降低在50%以内; 疾病发展(PD)为患者临床症状毫无缓解甚至更加严重, 腹水深度明显增加。总有效率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验; 计数资料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组(P<0.05), 见表1。

2.2 两组治疗前后CEA、CA125、CA19-9水平比较 两组治疗后CEA、CA125、CA19-9水平低于治疗前, 且观察组低于对照组(P<0.05), 见表2。

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表3。

2.4 两组生存率比较 观察组1、2、3年生存率略高于对照组, 但差异无统计学意义(P>0.05), 见表4。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率
观察组	30	6(20.00)	15(50.00)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)*
对照组	30	2(6.67)	8(26.67)	10(33.33)	10(33.33)	20(66.67)

注: *与对照组比较, $\chi^2=5.632$, P=0.024

表2 两组治疗前后CEA、CA125、CA19-9水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/ml)		CA125(U/ml)		CA19-9(U/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	39.86±9.31	18.26±7.22	61.85±11.32	27.24±9.28	80.62±18.75	27.08±9.65
对照组	30	39.56±9.23	28.38±7.51	61.74±11.71	42.31±10.33	80.54±18.69	51.39±14.27
t		0.125	5.321	0.037	5.944	0.017	7.729
P		0.901	0.000	0.971	0.000	0.987	0.000

表3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	消化道反应	骨髓抑制	手足综合征	高血压	总发生率
观察组	30	2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	5(16.67)	14(46.67)*
对照组	30	4(13.33)	5(16.67)	2(6.67)	1(3.33)	12(40.00)

注: *与对照组比较, $\chi^2=0.271$, P=0.602

表4 两组生存率比较[n(%)]

组别	n	1年	2年	3年
观察组	30	13(43.33)	6(20.00)	4(13.33)
对照组	30	11(36.67)	4(13.33)	1(3.33)
χ^2		0.278	0.277	1.964
P		0.598	0.599	0.161

3 讨论

胃癌属于消化系统恶性肿瘤, 大部分胃癌患者确诊时已经是中晚期, 肿瘤细胞已经扩散转移, 严重威胁患者生命安全。为延缓病情进展, 延长生存期, 一般会采用化疗治疗晚期胃癌, 但仍有约40%的胃癌晚期患者发生腹膜转移, 病情进一步恶化^[7]。胃癌

腹膜转移主要表现为腹痛、腹水及进展性肠梗阻,严重影响预后。随着医疗技术发展,腹腔灌注和静脉化疗逐渐推广应用,其疗效显著,能有效控制病情,但不良反应相对较多^[8]。

紫杉醇在晚期胃癌化疗中的重要性也逐渐被证实,且紫杉醇在静脉用药后可有效渗透入腹腔并在腹腔中维持高达 72 h^[9],故紫杉类对于腹膜转移具有较好疗效。多西他赛属于紫杉醇类抗肿瘤药物,其进入体内后结合微管蛋白亚单位,稳定聚集微管蛋白,防止解聚,抑制肿瘤细胞增殖,静脉注射该药造成的不良反应有消化道反应、骨髓抑制、手足综合征等,但耐受性较好^[10]。临床已有研究证明^[11],多西他赛腹腔灌注具有安全性和良好的耐受性。替吉奥是一种新型的口服氟尿嘧啶类药物,其单药或联合顺铂化疗已被证实对晚期胃癌有效,且具有较好的安全性^[12]。多西他赛腹腔灌注加静脉化疗辅以口服替吉奥胶囊能在一定程度上控制疾病发展,但具有较多毒副作用,多数患者存在预后不良情况。相较化疗药物,阿帕替尼是全球第一个在晚期胃癌被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物,在晚期胃癌的治疗中取得了理想成效^[13]。阿帕替尼属于酪氨酸激酶抑制剂,能有效阻碍肿瘤血管生成,该药造成的不良反应有高血压、消化道反应、骨髓抑制、手足综合征等,对控制病情进展、延长生存时间有一定效果^[14]。蔡明志等^[15]研究表明,阿帕替尼联合替吉奥在治疗晚期胃癌的效果良好,且安全性高,不良反应可控。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组 CEA、CA125、CA19-9 水平低于对照组($P<0.05$),提示多西他赛腹腔灌注加静脉化疗联合阿帕替尼治疗胃癌腹膜转移患者的效果较单纯化疗更有效,可降低肿瘤标志物水平,发挥良好的抗肿瘤作用,缓解患者的症状,考虑原因可能是由于阿帕替尼可有效抑制肿瘤血管生成,使恶性肿瘤细胞缺氧缺血而坏死,从而遏制肿瘤生长,降低其血清肿瘤标志物水平,提升治疗效果。观察组不良反应总发生率及 1、2、3 年生存率略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合治疗胃癌腹膜转移预后较好,可延长患者生存期,且阿帕替尼具有较高安全性,患者可耐受,值得临床应用。

综上所述,胃癌腹膜转移患者采用多西他赛腹腔灌注加静脉化疗及替吉奥联合阿帕替尼治疗能有效提高临床疗效,降低肿瘤标志物水平,预后良好,且不增加不良反应反应发生率。

参考文献:

[1]毛争强,杜波涛,宰守峰.全腹腔镜远端胃癌根治术对胃癌疗效及患者血清相关指标和预后的影响[J].实用癌症杂志,

2021,36(11):1834-1836,1840.

[2]赵磊,黄涛,刘春庆.腹腔镜下远端胃癌根治术三种消化道重建方式的近期和远期疗效分析[J].北京医学,2021,43(3):220-223.

[3]徐菁.阿帕替尼不良反应观察及其在胃癌治疗中的疗效相关性分析[D].济南:山东大学,2019.

[4]Li J,Qin S,Xu J,et al.Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction [J].J Clin Oncol,2016,34(13):1448-1454.

[5]Wang KX,Cui TY,Yang XD,et al.Study on Efficacy and Safety of Low-Dose Apatinib Combined with Camrelizumab and SOX Regimen as First-Line Treatment of Locally Advanced and Unresectable Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: A Protocol for an Open-Label, Dose Escalation and Extension Phase Ib Clinical Trial[J].Onco Targets Ther,2021,14:4859-4865.

[6]Zheng Y,Yang X,Yan C,et al.Effect of apatinib plus neoadjuvant chemotherapy followed by resection on pathologic response in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: A single-arm, open-label, phase II trial [J].Eur J Cancer,2020,130:12-19.

[7]董祖木.六君子汤合益胃汤联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].贵州医药,2021,45(6):903-904.

[8]刘扬帆,万里新,屈中玉,等.腹腔恒温循环热灌注化疗治疗晚期胃癌伴腹水患者的临床疗效分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(10):1569-1570.

[9]Kakuta T,Yabusaki H,Bamba T,et al.Efficacy and safety of ramucirumab plus paclitaxel therapy for advanced gastric cancer patients treated previously with docetaxel-containing chemotherapy[J].Int J Clin Oncol,2021,26(4):684-693.

[10]黄超,金锴.替吉奥、氟尿嘧啶分别和多西他赛联合对高龄晚期胃癌患者的疗效比较[J].中国老年学杂志,2020,40(17):3638-3642.

[11]Fujiwara Y,Takiguchi S,Nakajima K,et al.Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination[J].J Surg Oncol,2012,105(1):38-42.

[12]Bando H,Yamada Y,Tanabe S,et al.Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J].Gastric Cancer,2016,19(3):919-926.

[13]Scott LJ.Apatinib:A review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J].Drugs,2018,78(7):747-758.

[14]Ratti M,Lampis A,Hahne JC,et al.Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches[J].Cell Mol Life Sci,2018,75(22):4151-4162.

[15]蔡明志,王学军,刘勇,等.以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药方案在不可切除晚期胃癌转化治疗中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(2):179-184.

收稿日期:2021-08-18;修回日期:2021-11-24

编辑/杜帆