

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.015

多西他赛单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌的疗效及对患者生活质量的影响*

陈晓东 段琼玉 孙宇楠 陈 威 吴 荣[△]

(中国医科大学附属盛京医院肿瘤科 辽宁 沈阳 110022)

摘要 目的:探讨多西他赛单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌的疗效及对患者生活质量的影响,为临床用药提供参考。**方法:**选取我院2014年6月-2017年6月期间收治的120例一线化疗失败的老年晚期胃癌患者,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组各60例,观察组使用培美曲塞联合顺铂治疗,对照组单独使用多西他赛治疗,两组均治疗3个疗程。治疗3个疗程后,采用实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST)对两组患者的临床疗效进行评价,参照抗癌药物常见毒副反应分级标准统计患者出现的不良反应,采用生活质量量表评价患者的生活质量,并对所有患者进行为期半年的随访,统计两组患者的生存率。**结果:**观察组有效率(RR)为30.00%,略高于对照组的25.00%,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者日常生活、社会活动、抑郁、焦虑得分均明显高于对照组($P<0.05$)。观察组患者半年生存率为71.67%,明显高于对照组的48.33%($P<0.05$)。**结论:**相比于多西他赛单药治疗,培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌能够改善患者生活质量,延长其生存期,安全可靠。

关键词:多西他赛;培美曲塞;顺铂;老年;晚期;胃癌;生活质量

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)02-277-04

Efficacy of Docetaxel and Pemetrexed Combined with Cisplatin as Second-line Therapy for Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer and Its Effect on Quality of Life of Patients*

CHEN Xiao-dong, DUAN Qiong-yu, SUN Yu-nan, CHEN Wei, WU Rong[△]

(Department of Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of docetaxel and pemetrexed combined with cisplatin as second-line therapy for advanced gastric cancer in elderly patients and its effect on the quality of life of patients, so as to provide reference for clinical medication. **Methods:** 120 elderly patients with advanced gastric cancer who failed first-line chemotherapy in our hospital from June 2014 to June 2017 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into observation group and control group with 60 cases each group. The observation group was treated with pemetrexed combined with cisplatin, while the control group was treated with docetaxel alone, the two groups were treated for 3 courses. After 3 courses of treatment, the clinical efficacy of the two groups was evaluated by evaluation criteria for therapeutic efficacy of solid tumors (RECIST). According to the classification standard of common toxicity and side effects of anticancer drugs, the adverse reactions of patients in the course of treatment were counted. Quality of life scale was used to evaluate the quality of life of patients after treatment, the patients were followed up for half a year, and the survival rates of the two groups were counted. **Results:** The effective rate (RR) of the observation group was 30.00%, which was slightly higher than that of the control group (25.00%), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the scores of daily life, social activities, depression and anxiety in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The half-year survival rate in the observation group was 71.67%, which was significantly higher than 48.33% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with docetaxel monotherapy, pemetrexed combined with cisplatin second-line treatment of elderly patients with advanced gastric cancer can improve the quality of life, prolong their survival, it is safe and reliable.

Key words: Docetaxel; Pemetrexed; Cisplatin; Elderly; Later period; Gastric cancer; Quality of life

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-277-04

* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划项目(201602812)

作者简介:陈晓东(1978-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:肿瘤的放化疗、靶向治疗及免疫治疗,E-mail: drchen2005@126.com

△ 通讯作者:吴荣(1962-),女,博士研究生,主任医师,主要研究方向:肿瘤的放化疗、靶向治疗及免疫治疗,E-mail: wur@sj-hospital.org

(收稿日期:2019-04-26 接受日期:2019-05-21)

前言

胃癌的发病率位居我国各种恶性肿瘤的第一位,多发于中老年人,在消化道肿瘤类型中死亡率最高^[1-3]。临床上常采用手术切除治疗胃癌,但是术后五年内胃癌复发的几率超过 50%,并且有大量的患者死于胃癌复发^[4]。早期胃癌患者一般无明显症状,当被发现并确诊时多数患者已发展至晚期,导致其错失了手术治疗的最佳时机^[5-7],因此化疗是晚期胃癌患者的主要治疗手段。在临床治疗中,经过一线化疗方案后,患者常出现对化疗药物敏感性下降等不良反应,而临床上对二线治疗方案目前又尚无统一标准,因此,寻找晚期胃癌二线治疗的有效药物显得很有必要。多西他赛是一种常用的抗癌药物,其可通过抑制癌细胞的有丝分裂而起到抗癌的作用。培美曲塞可破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制细胞复制,临床上通常与顺铂联用^[8,9]。本研究通过比较多西他赛单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌的疗效及对患者生活质量的影响,旨在为二线治疗方案的选择提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2014 年 6 月-2017 年 6 月期间收治的一线化疗失败的 120 例老年胃癌患者,入组标准:(1)所有患者均为局部晚期或转移 III~IV 期,并符合全国胃癌协作组制定的胃癌临床病理分期标准^[10];(2)经细胞学或者病理组织学检查确诊;(3)Karnofsky 评分 ≥ 60 分^[11];(4)进行化疗前身体各项机能正常;(5)入组前一个月内未进行其他抗肿瘤方案;(6)存在至少一个病灶。排除标准:(1)伴有其他系统严重疾病者;(2)预计生存期 <3 个月者;(3)失访及未完成治疗的病例。按照随机数字表法将入选患者分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。其中观察组男性 45 例,女性 15 例;年龄 60~74 岁,平均年龄(65.43 ± 5.07)岁;病理分期:IIIb 期 47 例,IV 期 13 例;病理类型:腺癌 46 例,鳞状细胞癌 12 例,粘液性癌 2 例;转移部位:腹部盆腔 18 例,肝 16 例,肺 16 例,锁骨 10 例。对照组男性 43 例,女性 17 例;年龄 61~72 岁,平均年龄(66.21 ± 5.23)岁;病理分期:IIIb 期 49 例,IV 期 11 例;病理类型:腺癌 45 例,鳞状细胞癌 13 例,粘液性癌 2 例;转移部位:腹部盆腔 20 例,肝 15 例,肺 14 例,锁骨 11 例。两组患者各项一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经我院伦理委员会批准通过。所有患者知情本研究,并签署同意书。

1.2 治疗方法

对照组:单独使用多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20020543,规格:0.5 mL: 20 mg)75 mg/m² 进行治疗,第 1 天静脉滴注 3h,为了防止出现过敏反应,滴注前半小时先使用 5 mg 地塞米松静脉注射,同时密切观察患者心电图状态。观察组:使用培美曲塞(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20093996,规格:0.5 g)联合顺铂(南京制药有限公司,国药准字 H20030675,规格:20 mL: 20 mg)治疗。培美曲塞治疗方法为:第 1 天,使用 0.9%生理盐水 100 mL 溶解培美曲塞 500 mg/m²,同时分别在给药前 1 天、给药当天和给药后 1 天口服 4.5mg 地塞米松,每天两次。患者在使用培美曲

塞前 7 天口服叶酸,每天 400 μ g,一直持续到末次化疗结束后的第 21 天。另外,患者在使用培美曲塞前 7 天通过肌肉注射维生素 B₁₂,之后患者需要在治疗期间每隔 8 周肌肉注射 1000 μ g 维生素 B₁₂。顺铂治疗方法为:第 1 天至第 3 天,使用 0.9%生理盐水 500 mL 溶解顺铂 25 mg/m² 进行滴注,滴注时间需超过 2h。第 1 天在滴注完培美曲塞 30 min 后开始进行顺铂滴注,滴注前给予患者利尿和水化治疗。所有患者均治疗 3 个疗程,每个疗程为 21d。

1.3 观察指标

(1)于治疗 3 个疗程后,采用实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST)^[12]对两组患者的临床疗效进行评价。完全缓解(Complete remission, CR):患者的临床症状消失,病灶部位消失;部分缓解(Partial remission, PR):患者的临床症状缓解,病灶长径缩小不低于 30%;稳定(Stable disease, SD):患者的临床症状稳定;进展(Progress disease, PD):患者的临床症状未改善,病灶长径增长不低于 20%。有效率(Response rate, RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)于治疗 3 个疗程后,参照抗癌药物常见毒副反应分级标准^[13]统计患者出现的 III 度及以上的不良反应,主要包括血液学毒性、胃肠道反应、肝功能异常、肾功能异常、脱发及神经毒性。(3)于治疗 3 个疗程后,采用生活质量量表^[14]评价患者的生活质量,该量表包括日常生活、社会活动、抑郁、焦虑 4 个维度,得分越高表示患者的生活质量越好。(4)于治疗 3 个疗程后,对所有患者进行为期半年的随访,统计两组患者的半年生存率。

1.4 统计学处理

本次研究中的数据通过 SPSS17.0 软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验;两组患者的 RR、不良反应发生率、生存率以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者 RR 为 30.00%(18/60),对照组患者 RR 为 25.00%(15/60),两组患者 RR 比较差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗后生活质量量表评分比较

治疗后,观察组患者日常生活、社会活动、抑郁、焦虑得分均明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者生存率比较

随访半年后,观察组患者死亡 27 例,存活 43 例,半年生存率为 71.67%(43/60);对照组患者死亡 31 例,存活 29 例,半年生存率为 48.33%(29/60),观察组患者半年生存率明显高于对照组($\chi^2=6.806, P=0.009$)。

3 讨论

流行病学研究数据显示,我国每年大约有 30 万新确诊胃癌病例,占全球胃癌患者总数的 30%以上^[15],且随着我国老年化

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [n (%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	RR
Control group	60	2(3.33)	13(21.67)	21(35.00)	24(40.00)	15(25.00)
Observation group	60	3(5.00)	15(25.00)	19(31.67)	23(38.33)	18(30.00)
χ^2			0.150			
<i>P</i>			0.699			

表 2 两组患者不良反应比较[n(%)]

Table 2 Comparison of adverse reactions between two groups [n (%)]

Groups	n	Hematological toxicity	Gastrointestinal reaction	Liver dysfunction	Kidney dysfunction	Alopecia	Neurotoxicity
Control group	60	33(55.00)	24(40.00)	6(10.00)	9(15.00)	23(38.33)	34(56.67)
Observation group	60	35(58.33)	22(36.67)	7(11.67)	10(16.67)	25(41.67)	36(60.00)
χ^2		0.136	0.141	0.086	0.063	0.139	0.137
<i>P</i>		0.713	0.707	0.769	0.803	0.709	0.711

表 3 两组患者治疗后生活质量量表评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 3 Comparison of the scores of quality of life after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	n	Daily life	Social activities	Depression	Anxiety
Control group	60	2.07 $\pm$ 0.25	1.78 $\pm$ 0.11	1.64 $\pm$ 0.15	1.76 $\pm$ 0.12
Observation group	60	2.79 $\pm$ 0.21	2.28 $\pm$ 0.15	2.32 $\pm$ 0.19	2.45 $\pm$ 0.17
<i>t</i>		15.983	29.150	21.759	29.408
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

社会的到来,胃癌的患病率仍呈逐年上升趋势。目前,由于全球还未建立合理的胃癌筛查机制,因此确诊病例多为晚期,对于该阶段的患者,化疗是唯一有效的治疗方式^[16,17]。然而老年胃癌晚期患者的消化功能已出现异常,并伴随发生多种胃肠道疾病,导致患者的食欲差,以致其机体不能及时得到充足的营养,身体免疫力差,从而影响化疗效果及疾病恢复^[18-20]。尤其是经过一线化疗后,患者体内对部分化疗药物将产生耐药性,因此,亟待探讨针对晚期胃癌的二线标准化疗方案。近些年,越来越多的研究显示晚期胃癌患者可以使用二线化疗,尤其是对于身体状况较好的患者,常用的化疗药物主要包括伊立替康、紫杉醇或多西他赛等^[21-23]。

本研究采用的培美曲塞是一种含有吡咯嘧啶基团的抗叶酸制剂,其能够通过阻滞细胞内叶酸的代谢来切断细胞的复制过程,从而阻止肿瘤的生长。有相关研究表明^[24],该药物对于非小细胞肺癌的治疗效果良好,其有效性和安全性均较高。顺铂作为广谱抗肿瘤药物之一,是一类铂络化合物,可以定向作用于肿瘤细胞的 DNA,破坏肿瘤细胞的 DNA 完整性,尤其对于肿瘤细胞 G2 期敏感性最强^[25]。顺铂在体内直接扩散后,由荷电的细胞膜导入进入细胞后水解,生成的阳离子化合物便可以发挥功效^[26,27]。本研究中,培美曲塞联合顺铂治疗晚期胃癌患者的 RR 与单独使用多西他赛治疗的 RR 比较并无统计学差异,说明联合用药并没有显著改善患者的治疗效果。推测原因为多西他赛能够通过阻止癌细胞微血管集聚,从而抑制其有丝分裂,进而达到阻止癌细胞非正常增殖的效果^[28],因此虽然其与培美

曲塞联合顺铂药理不同,但近期疗效却相当。焦安娜等^[29]对 46 例晚期胃癌患者给予培美曲塞联合顺铂二线治疗的研究中得出其 RR 为 21.7%,略低于本研究数据,这可能跟研究的病例数及患者的疾病程度不同有关。同时,本研究通过分析化疗后患者生活质量情况发现,与对照组相比,观察组患者生活质量各维度的得分均明显升高,证实了培美曲塞联合顺铂治疗晚期胃癌对患者生命质量改善方面具有优越性。对患者随访半年后发现,观察组半年生存率明显高于对照组,说明较多西他赛单药,培美曲塞联合顺铂对晚期胃癌患者的远期疗效更好。然而本研究未对多西他赛单药与培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期胃癌的远期疗效机制进行探讨,后续研究需持续对患者治疗结束后的相关指标进行监测,从而更加全面地研究其远期疗效。本研究中,两组患者不良反应发生率比较无统计学差异,表明培美曲塞联合顺铂不会增加不良反应的发生风险,具有一定的安全性。张世强等^[30]的研究发现培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌发生的主要不良反应为粒细胞减少、贫血、血小板下降及恶心、呕吐,症状等级轻微,且经对症治疗后均恢复,也证实了患者对该化疗方法具有较好的耐受性。

综上所述,相比于多西他赛单药,培美曲塞联合顺铂二线治疗老年晚期胃癌能够改善其生活质量,延长患者的生存期,且安全性较好,在临床中具有一定应用价值。

参考文献(References)

- [1] Fuse N, Kuboki Y, Kuwata T, et al. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric

- cancer patients[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 183-191
- [2] 彭东旭, 方晓娟, 杜均详, 等. 奥沙利铂联合替吉奥或紫杉醇脂质体化疗方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(6): 686-688
- [3] Chen M, Fan L, Zhang SM, et al. LINC01939 inhibits the metastasis of gastric cancer by acting as a molecular sponge of miR-17-5p to regulate EGR2 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 70
- [4] Barchi LC, Yagi OK, Jacob CE, et al. Predicting recurrence after curative resection for gastric cancer: External validation of the Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) prognostic scoring system[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(1): 123-131
- [5] Zhang H, Wang X, Huang H, et al. Hsa_circ_0067997 promotes the progression of gastric cancer by inhibition of miR-515-5p and activation of X chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 308-318
- [6] Ke B, Guo XF, Li N, et al. Clinical significance of Stathmin1 expression and epithelial-mesenchymal transition in curatively resected gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(2): 214-222
- [7] Xu Y, Yang J, Du L, et al. Association of whole grain, refined grain, and cereal consumption with gastric cancer risk: A meta-analysis of observational studies[J]. *Food Sci Nutr*, 2018, 7(1): 256-265
- [8] Wei GL, Huang XE, Huo JG, et al. Phase II study on pemetrexed-based chemotherapy in treating patients with metastatic gastric cancer not responding to prior palliative chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 2703-2706
- [9] Zhang DS, Jin Y, Luo HY, et al. Pemetrexed for previously treated patients with metastatic gastric cancer: a prospective phase II study[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(2): 266-270
- [10] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 (第5版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 478-479
- [11] Liu J, Huang XE, Feng JF. Further study on pemetrexed based chemotherapy in treating patients with advanced gastric cancer(AGC) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(16): 6587-6590
- [12] 唐煥峰, 吕炳涛. 滋阴健脾祛瘀汤联合奥沙利铂、替吉奥对晚期胃癌患者生活质量及免疫学指标的影响 [J]. *河北中医*, 2016, 38(5): 675-678, 686
- [13] 陈欣, 顾康生, 李敏. 替吉奥联合伊立替康治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(9): 1496-1498
- [14] Gutiérrez-Vargas R, Velasco-Rojano E, Villasis-Keever MÁ, et al. Validation of an instrument to measure the quality of life in children with oropharyngeal mucositis undergoing cancer treatment [J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2019, 76(1): 35-43
- [15] 张雯, 崔成旭, 刘俊宝, 等. 培美曲塞治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的疗效评估[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(17): 2042-2045
- [16] Li L, Cui Y, Ye L, et al. Psoriasin overexpression confers drug resistance to cisplatin by activating ERK in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1171-1182
- [17] Kobayashi D, Koderu Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 111-121
- [18] Kimura M, Kawachi S, Go M, et al. Effect of the timing of discontinuation of last-line chemotherapy on patient prognosis in advanced and recurrent gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(1): 173-179
- [19] Shen J, Wei J, Wang H, et al. SULF2 methylation is associated with in vitro cisplatin sensitivity and clinical efficacy for gastric cancer patients treated with a modified FOLFOX regimen [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75564
- [20] Kawakami H, Takeno A, Endo S, et al. Randomized, Open-Label Phase II Study Comparing Capecitabine-Cisplatin Every 3 Weeks with S-1-Cisplatin Every 5 Weeks in Chemotherapy-Naïve Patients with HER2-Negative Advanced Gastric Cancer: OGS1105, HERBIS-4A Trial[J]. *Oncologist*, 2018, 23(12): 1411-e147
- [21] 张耕源, 杜恒锐, 王振江, 等. 多西他赛在胃癌治疗中的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(2): 216-221
- [22] Shinkai M, Imano M, Chiba Y, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with intraperitoneal paclitaxel, S-1, and intravenous cisplatin and paclitaxel for stage IIIA or IIIB gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(1): 56-63
- [23] Bozkaya Y, Erdem GU, Özdemir NY, et al. Advanced signet-ring cell carcinoma of the stomach: Clinicopathological characteristics of patients and efficacy of the modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil regimen [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Supplement): S742-S747
- [24] Lan H, Lin CY, Li Y. Pemetrexed is mildly active with good tolerability in treating patients with gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7137-7139
- [25] Yura M, Takahashi T, Fukuda K, et al. A Highly Advanced Gastric Cancer Maintaining a Clinical Complete Response after Chemoradiotherapy Comprising S-1 and Cisplatin [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(3): 578-585
- [26] 白海燕, 刘宇, 李小琴, 等. 单纯放疗与顺铂联合氟尿嘧啶同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的临床效果比较[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(35): 6917-6920
- [27] Yang L, Wang X, Wang B, et al. The clinical outcomes of S-1 plus cisplatin for patients with advanced gastric cancer: A meta-analysis and systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49): e12789
- [28] Kim HS, Ryu MH, Zang DY, et al. Phase II study of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 therapy in patients with metastatic gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 579-585
- [29] 焦安娜, 金建华, 陆文斌, 等. 培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(3): 255-257
- [30] 张世强, 陈冬波, 王保庆, 等. 培美曲塞联合顺铂二线治疗晚期非小细胞肺癌 36 例临床观察[J]. *安徽医学*, 2011, 32(12): 2016-2017