

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0013-04

胃癌药物治疗研究新进展

【作者】 金懋林

北京肿瘤医院 (北京 100036)

【中图分类号】 R735.2; R979.1

【文献标识码】 B

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,在发达国家胃癌发病率下降,但死亡率下降不显著,居恶性肿瘤死因的第二位。在国内胃癌发病率与死亡率仍居首位。死亡率居高不降是由于早诊率低(I期仅占10%),手术切除率低(根治切除占50%~65%),5年生存率低(总体生存率仅30%)。外科手术彻底切除癌灶是胃癌治疗首选方法,提高手术技术及扩大清扫范围并未能显著提高5年生存率。胃癌与其他实体瘤均是病灶在器官局部有扩散转移行为的全身性疾病,针对局部与全身的抗癌药物治疗有重要的地位与作用,围手术药物起辅助治疗作用,对于局部进展转移期(晚期)胃癌药物治疗发挥主要作用。近年新化学药物治疗晚期胃癌研究已出现高潮,ASCO(2005)及CSCO(2005)年度会议上报告晚期胃癌论文含新药方案占到100%及91%。

晚期胃癌全身化疗新药研究主要有4大类6种新药,口服新5-FU前药:卡培他滨(capecitabine, CAPE, xeloda)、替吉奥(S-1)。紫杉类:紫杉醇(paclitaxel, taxol, TAX, PCT)、多西紫杉醇(docetaxel, taxotere, TXT, DTX)。第三代铂:奥沙利铂(oxaliplatin, LOHP, OXA, eloxatin)。拓扑异构酶I抑制剂:伊立替康(irinotecan, camptosar, IRI, CPT-11)。

1 口服新5-FU前药

1.1 卡培他滨

本药是一种口服氟尿嘧啶氨甲酸酯类抗癌药,与去氧氟尿苷(floxiuridine, 5'-DFUR, furtulon)同属5-FU前药。此药口服完整地由小肠吸收,通过肝脏和肿瘤内经羧酸酯酶(CE)、胞苷脱氨酶(CyD),形成2种中间产物脱氧氟胞苷(5'-DFCR)

及脱氧氟尿苷(5'-OFUR),最后由胸苷磷酸化酶(TP)催化为5-FU。TP在包括胃癌在内的多种肿瘤组织中的活性明显高于正常组织,CAPE选择性在肿瘤内激活,对正常组织影响较小。实验发现TP在胃癌及周围淋巴组织含量均高,因之CAPE对胃癌原发灶与淋巴结转移均有治疗作用。CAPE定时每12h服用可保持恒定血药浓度,相似于持续输注5-FU的效果。

CAPE的标准用法是2500mg/(m²·d),分2次服,连服2周,休息1周为一个周期^[1]。联合化疗时用量可减为2000mg/(m²·d)。CAPE不良反应低,血液学毒性低于LV5-FU(Mayo Clinic法),腹泻较常见,3~4级者13%,手足综合征3~4级17%。同服大剂量维生素B₆(100mg,每日3次)可减少减轻手足综合征,并不影响疗效。

CAPE单药治疗晚期胃癌已有3篇报告(2001~2003年),共治疗119例,有效率24%~28%^[2]。联合化疗主要与顺铂(DDP)或taxanes合用,2002~2005年韩国报告2篇CAPE+HD DDP,共72例,CAPE 2500mg/(m²·d) ×2w, DDP 60mg/(m²·d), d1(第1天), q3w(每3周为一个周期),有效率分别是54%及28%, mOS 10~11个月^[3]。2005年作者等27个中心采用CAPE 2000 mg/(m²·d) ×2w, DDP 20 mg/(m²·d) ×5d, q3w, 治疗141例,有效率46%^[4]。前2两篇报告不良反应中性粒细胞减少3~4级者32%~38%,国内报告为0。手足综合征前者报告27%~31%,国内报告仅2.3%。CAPE+taxanes(TAX, TXT)为新药联合, taxanes实验证明可上调TP活性,使CAPE增效。2004(ASCO)报告CAPE 1650

mg/(m²·d) 或 2000 mg/(m²·d) ×2w+TAX 175 mg/m², d1 或 TXT 36 mg/m², d1、8, q3w, 共治疗 80 例, 有效率 53%^[5] 及 40%^[6], mOS 达 15 个月及 12 个月。不良反应主要是中性粒细胞减少, 3~4 级者 41% 及 36%, 比 TCF (TXT, DDP, 5-FU) 方案轻。生存期 (OS) 延长是近年研究报告中较显著者。

1.2 替吉奥

此药是继 UFT 之后新一代 FT-207 复方制剂, 由替加氟 (FT-207), 吉莫斯特 (gimeracil, 二羟基吡啶, CDHP), 奥替拉西 (oteracil potassium, 氧喹酸钾, OXO) 组成。以分子量 1:0.4:1 配制成胶囊剂型, 每粒含 FT-207 20mg 或 25mg。本药口服后经小肠吸收, 在肝脏经 P450 酶作用生成 5-FU, 再活化成 FdUMP 起抗癌作用。肝内存在二氢嘧啶脱氢酶 (OPD) 使 5-FU 降解失活。CDHP 抑制 DPD, 阻止 5-FU 不被降解, 使 5-FU 生成 FdUMP 增加, 提高抗癌效果。CDHP 比 UFT 中的尿嘧啶 (uracil) 抑制 DPD 作用大 180 倍^[7]。OXO 可减少 5-FU 对消化道黏膜损害。临床实践证明从 FT-207 单药到 UFT (FT-207+Uracil) 到 S-1 (FT-207+CDHP+OX-A) 治疗晚期胃癌用量逐步下降, 疗效提高且不良反应减少。

S-1 单药 80 mg/(m²·d) (以 FT-207 含量计) 连服 4 周, 休息 2 周为一周期。日本 1995~2002 年报告 8 篇, 累计治疗晚期胃癌 368 例, 有效率 44% (24%~54%)^[2], mOS 10 个月。3~4 级不良反应, 血液学 <5%, 胃肠道 <3%, 手足综合征 5%。S-1 联合治疗晚期胃癌主要与 DDP 或 IRI 报告较多。S-1 联合 HD DDP 或 LD DDP 的有效率分别是 74% 及 56%, mOS 12 个月^[8]。有 6 篇报告 S-1+IRI 有效率 55%。可见新一代 FT-207 复方 S-1 单药或联合化疗的有效性均居高水平。需要多国验证并开展大样本多中心多国参加的临床随机对照试验, 获得最佳循证医学证据。

2 紫杉类 (taxanes)

taxanes 属于紫杉烷类化合物, 其作用靶点是微管的微管蛋白, 使微管聚合形成无活性的微管聚合物, 阻止微管解聚, 抑制肿瘤细胞分裂繁殖。其作

用于细胞周期 M 期, 属于 CCSA 类药。紫杉类药抗癌谱广, 治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌及食管癌有效, 是近年抗癌药最重要进展之一。近 10 年来紫杉类治疗胃癌引起关注, 成为治疗晚期胃癌热点, 从 2000~2005 年 ASCO 年会报告含紫杉类药治疗晚期胃癌的比例逐年增加, 2005 年已占到 47%, 跃居首位。此类药主要有紫杉醇与多西紫杉醇, 在单药治疗晚期胃癌有效基础上开展联合化疗研究。

2.1 紫杉醇

自 1998~2003 年 5 篇报告此药单药治疗晚期胃癌 154 例, 用法多采用 210 mg/m², iv 3h, 每 3 周 1 次, 有效率 20%~24%^[9]。有 1 篇报告采用 80 mg/(m²·w) × 3w, q4w, 有效率 23%, 以剂量强度 (dose intensity, DI) 即 mg/(m²·w) 比较, 多篇报告 DI 是 70 mg/(m²·w), 此报告 DI 仅 60 mg/(m²·w), 疗效无差别, TAX 联合化疗时多采用每 3 周 175 mg/m², 比单药减少约 20%, 但还有报告每 3 周 135 mg/m² 或 60~80 mg/(m²·w) × 3w, q4w 的给药方法。常联合 5-FU 或 DDP 以及 PFC (TAX, 5-FU, DDP)。5-FU 用法采用持续输注 (continuous intravenous infusion, ci), DDP 用每 3 周 60 mg/m² 或 20 mg/(m²·d) × 5d, q3w, 自 1999~2005 年国内外共有 23 篇报告, 计 TAX+5-FU 8 篇治疗 221 例, TAX+DDP 4 篇治疗 117 例, TAX+5-FU+DDP (PFC) 11 篇治疗 373 例, 有效率分别是 60%, 41% 及 51%, mOS 分别是 11~13 个月, 6~10 个月及 6~14 个月^[9], 都是 II 期试验, 还没有对不同联合方案做随机对照试验。仅就以上综合分析, 三联用药未必优于二联方案, TAX+5FU 似优于 TAX+DDP。再分析 TAX 的 DI, 58~60 mg/(m²·w) 疗效未能优于 38~45 mg/(m²·w) 的低 DI 给药。至今还没有循证医学证据得出推荐联合化疗标准方案。

2.2 多西紫杉醇

此药单药治疗胃癌报告比 TAX 早。1994~2002 年 7 篇报告 282 例, 用法每 3~4 周 60~100 mg/m²。有效率 6 篇在 20%~24%。值得注意的是高剂量 100 mg/m² 治疗 124 例有效率 21%, 低剂量 60 mg/m² 治疗 118 例有效率 24%^[9]。TXT 联合化疗中二联用药

与5-FU、DDP或IRI合用,与DDP联合报告较多,用法TXT及DDP均为每3周75 mg/m²,2000~2004年5篇报告治疗248例,有效率43%。一项多国多中心随机临床试验(V325)比较TC(TXT,DDP)vs TCF(TXT,DDP,5-FU)Ⅱ期结果后者胜出,又进行CF(DDP,5-FU)vs TCFⅢ期试验,结果有效率(RR),无进展生存期(TTP),总生存期(OS)TCF均显著具有优势,这是迄今惟一完成的紫杉类药物治疗晚期胃癌Ⅲ期多国多中心试验^[10]。TCF的突出缺点是血液学毒性,出现3~4级中性粒细胞减少达到84%,在保证有效性前提下提高安全性是必要的。我们试验调低5-FU剂量但减轻血液毒性并不满意。从TXT单药DI以及近年报告TXT+DDP+口服5-FU前药看出TXT DI降至20mg/(m²·w) [TCF中TXT DI为25 mg/(m²·w)]疗效好,且中性粒细胞减少3~4级者降至<20%,因此TXT用量降低是可行的。

3 第三代铂—奥沙利铂

OXA结构特点是由1,2-二氨基环己烷基团(DACH)取代DDP结构上的NH₄,又以草酸基代Cl,因之又称做草酸铂。OXA抑制DNA作用更强,与5-FU有协同效果,与DDP、CBP无交叉耐药,其不良反应无心、肾、耳毒性,不脱发。血毒性少于CBP,胃肠反应轻于DDP,有限制性可逆性周围感觉神经障碍。FOLFOX [5-氟尿嘧啶-甲酰四氢叶酸(LV5FU2)+OXA]治疗晚期结直肠癌已公认为一线标准方案。自2001年以来FOLFOX方案治疗晚期胃癌是国内外最常用新方案之一。FOLFOX4(de Gramont)用法OXA 100 mg/m², iv 2h, d1, LV 200 mg/m², iv 2h, 5-FU 400 mg/m², bolus, 后5-FU 600 mg/m², ci 22h, d1、2, q2w, 还有改良FOLFOX6法。至今国内外已有报告17篇,总计治疗499例,有效率48.5%^[9], OS 8~11个月,3~4级不良反应,中性粒细胞减少15%~20%,胃肠反应10%~20%,3级周围感觉神经异常20%。已用于围手术辅助化疗报告。以OXA代DDP的三联方案如EOF(EPI, OXA, 5-FU), EOX(EPI, OXA, CAPE)

随机对照试验在进行中^[11],国内还有HOF(HCPT, OXA, 5-FU)等报告。

4 拓扑异构酶I抑制剂—伊立替康

喜树碱类(CPTs)是惟一抑制TOPO I药物。CPTs与TOPO I-DNA形成稳定复合物,使DNA单链的切口不能再结合,不能复制使癌细胞繁殖停止。CPTs抗癌谱广,属于CCSA类药,主要作用在S期。我国于上世纪70年代由喜树提取CPT,以后又生产出10-羟基喜树碱(HCPT,羟喜),是我国治疗晚期胃癌最常用药物之一。IRI治疗胃癌已有10年历史,1994~2002年有5篇单药治疗晚期胃癌报告,用法每3周350 mg/m²或100~125 mg/(m²·w)×4w,总计治疗161例,有效率19%(14%~23%)^[9]。IRI联合化疗时推荐用法每2周180~200 mg/m², DI为90~100 mg/(m²·w),低于单药DI 117 mg/(m²·w)。最常与5-FU或DDP联合,近年已有2项随机对照试验报告,CPT V 306: IRI+DDP vs IRI+LF(AIO法),结果IRI+LF的疗效(包括TTP, OS)均显著优于IRI+DDP, ASCO, 2001^[12]另一项试验FFCD9803 2004对照LV5FU2+IRI vs LV5FU2+DDP vs LV5FU2治疗晚期胃癌结果;LV5FU2+IRI优于后二者。2项试验提示不良反应IRI+5-FU除腹泻发生率较高外,血液学及其他不良反应均低于IRI+DDP组^[13], IRI+5-FU+DDP仅有1篇报告有效率63%,3药联合是否优于IRI+5-FU 2药,还未见随机对照试验。

新世纪以来胃癌药物治疗进展主要体现在新化学药物治疗进展期(晚期)胃癌研究,当前已形成高潮。遵守循证医学方法展开临床试验,得出结果客观、公正、可靠、可信。晚期胃癌标准化疗方案将在新药方案中产生,并推动区域化疗及围手术化疗进步,胃癌根治术后辅助化疗会得出肯定结论。分子靶向药物治疗胃癌已在启动,与化学药物联合是药物治疗胃癌新动向。

【参考文献】

- [1] Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in ad-

- vanced colorectal cancer; results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1337-1345
- [2] 金懋林. 最新胃癌化学治疗方案. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 20-22
- [3] Kang HJ, Chang HM, kim TW, et al. phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line combination therapy in patients with gastric cancer recurrent after fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *British J Cancer*, 2005, 18: 1-6
- [4] Jin ML, Shen L, Hu B, et al. Capecitabine (X) combined with fractionated cisplatin (C) as first-line therapy in Chinese patients (pts) with advanced gastric carcinoma (AGC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 23: 321
- [5] Kang H, Kim T, Chang H, et al. A phase II study of paclitaxel and capecitabine combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer as a first-line therapy. *Proc Am Soc Clin*, 2004, 23: 325
- [6] Kim H, Chun J, Lee J, et al. A phase II study of weekly docetaxel (CT) and capecitabine (X) in patients with metastatic gastric cancer (GC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23: 326
- [7] Peters GJ, Noordhuis P, Van Kuilenburg ABP, et al. Pharmacokinetics of S-1, an oral formulation of fluorouracil, oxonic acid and 5-chloro-2,4-dihydropyridine (molar ratio 1:0.4:1) in patients with solid tumors. *Cancer Chemother pharmacol*, 2003, 52: 1-12
- [8] koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, et al. Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 2003, 89(12): 2207-2212
- [9] 宋恕平, 梁军, 苗志敏. 中国临床肿瘤学教育专辑. 青岛: 中国海洋大学出版社, 2005: 144-153
- [10] Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5660-5667
- [11] Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago gastric cancer receiving ECF: confirmation of dose escalation. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 1031
- [12] Pozzo C, Bugat R, Peschel C, et al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, 20: 531
- [13] Bouche O, Raoul J, Giovanini M, et al. Randomized phase II trial of LV5FU2, LV5FU2-cisplatin or LV5FU2-irinotecan in patients (pts) with metastatic gastric or cardiac adenocarcinoma (MGA): final results of study FFCD9803. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 1033

文章编号: 1672-3384 (2006) - 02 - 0016-06

乳腺癌综合治疗进展

【作者】 徐兵河

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R737.9; R730.58

【文献标识码】 B

20 世纪 90 年代以来, 全球范围内乳腺癌的死亡率呈现下降趋势。目前普遍认为, 除了早期诊断以外, 综合治疗是使乳腺癌死亡率下降的重要原因之一。乳腺癌的治疗已经从单一手术治疗发展到包括手术、化疗、放疗、生物治疗的综合治疗。

1 辅助治疗

1.1 辅助化疗

意大利医生 Bonadonna 率先于 20 世纪 70 年代开展乳腺癌的辅助化疗, 所选择的方案是 CMF^[1]。在 2005 年的英国医学杂志 (BMJ) 刊出了他们随访 30 年的结果, 说明辅助化疗对淋巴结阳性病人