

晚期胃癌药物治疗国际进展

▲ 南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）肿瘤科 叶果馨 陈锦飞

目前，胃癌依然是全球范围内第四大常见恶性肿瘤。近年来，尽管外科、介入、放化疗以及分子靶向药物治疗在胃癌综合治疗和个体化治疗中有了长足发展，但疗效尚不令人满意。本文就2014年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会（ASCO GICS）关于晚期胃癌药物治疗的最新进展作一阐述。



陈锦飞 教授

化疗方案选择

一线治疗

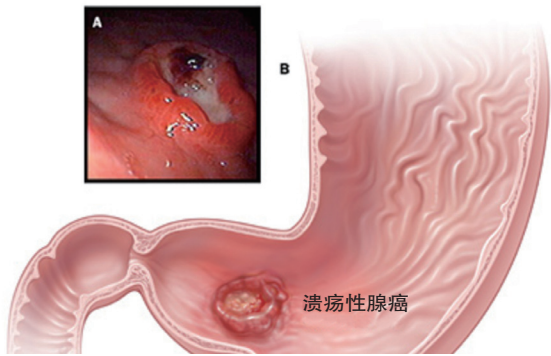
替吉奥 + 分剂量顺铂
SPIRITS 研究结果显示，SP 方案（替吉奥 + 顺铂）已成为日本晚期胃癌患者的标准一线化疗方案。然而，传统替吉奥 + 顺铂（60 mg/m²）方案需患者住院接受化疗。因此，Satoshi Yuki 等纳入 40 例门诊患者进行关于替吉奥 + 分剂量顺铂的Ⅱ期临床试验。给药方案：替吉奥 40 mg/m²，2 次/d，连用 21 d；顺铂 30 mg/m²，d1、15，之后停药 2 周，5 周为 1 个疗程。

结果显示，有效率为 57.5%，疾病控制率为 90.0%，中位无进展生存（PFS）为 6.1 个月，中位总生存（OS）为 15.8 个月。主要 3~4 级不良反应为中性粒细胞减少、贫血、厌食及疲乏。结果表明，替吉奥联合分剂量顺铂方案治疗晚期胃癌活性较高且耐受较好，大多数患者接受治疗无需住院，该方案或可为治疗晚期胃癌的实际选择之一。

卡培他滨 + 奥沙利铂
In Gyu Hwang 等开展的Ⅲ期试验比较 XELOX 方案（卡培他滨 + 奥沙利铂）和卡培他滨单药治疗老年晚期胃癌患者的疗效和安全性。患者随机接受卡培他滨（1000 mg/m²，d1~14）或 XELOX 方案（卡培他滨 1000 mg/m²，d1~14；奥沙利铂 110 mg/m²，d1），21 d 为一个疗程。最常见不良反应是厌食、疲劳、贫血和手足综合征。XELOX 方案组患者比卡培他滨组更易发生疲劳和感觉神经病变。两组生存数据无显著差异。结果表明，

在老年晚期胃癌患者一线治疗中，加入奥沙利铂不增加单药卡培他滨的毒性。

卡铂 + 紫杉醇 Makio Gamoh 报告的单中心回顾性分析纳入 134 例接受卡铂 + 紫杉醇治疗的转移性食管癌或胃癌患者。总体缓解率为 62.6%，11% 患者达完全缓解（CR），28% 获得部分缓解（PR），33% 疾病稳定（SD）。中位 OS 为 1.29 年，PFS 为 0.44 年。18.7% 患者发生 3 级不良反应。结果提示，转移性或不可切除食管癌或胃癌患者对卡铂联合紫杉醇治疗耐受性良好。



胃窦溃疡性腺癌的内窥镜图像（A）和示意图（B）

二线治疗

SP 方案一直用于一线治疗晚期胃癌。耐受替吉奥一线治疗患者广泛使用紫杉醇或伊立替康二线治疗。

Kazuhiro Nishikawa 等在替吉奥一线治疗失败后患者中，比较替吉奥 + 伊

立替康与伊立替康单药二线治疗疗效。研究入组 294 例疾病进展期的晚期胃癌患者。替吉奥 + 伊立替康组 OS 为 8.8 个月，伊立替康单药组 OS 为 9.4 个月，两组间无显著差异。

两组反应率分别为 7.6% 和 7.4%。观察发现，替吉奥 + 伊立替康组更易发生 3~4 级不良反应。结果提示，在一线化疗中的难治患者，不建议在二线治疗中连续使用替吉奥。

靶向治疗方案选择

联合曲妥珠单抗：治疗 HER2 阳性晚期胃癌患者疗效良好

曲妥珠单抗 + XELOX 方案 Jifang Gong 等进行了曲妥珠单抗 + XELOX 方案作为一线化疗方案用于 HER2 阳性晚期胃癌患者的多中心Ⅱ期临床试验，评估其有效性及安全性。具体方案：曲妥珠单抗（负荷剂量 8 mg/kg，维持剂量 6 mg/kg，每 3 周 1 次）；奥沙利铂（130 mg/m²，每 3 周 1 次，6 个周期）；卡培他滨（2000 mg/m²，d1~14，每 3 周 1 次）。

纳入 51 例 HER2 阳性晚期胃癌患者，46 例评估为缓解，1 例达 CR，33 例达 PR。29 例疾病进展（PD），14 例死亡。PFS 为 312 d。最常见的不良反应（≥ 3 级）包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少、恶心、呕吐、手足综合征。研究提示，XELOX 联合曲妥珠单抗的疗效、耐受性较好。

曲妥珠单抗 + SP 方案 Makio Gamoh 对 53 例患者的最终疗效和安全性分析数据显示，反应率为 67.9%，疾病控制率为 94.3%。中位 OS 为 16 个月，中位 PFS 为 7.8 个月，中位 TTF 为 5.7 个月。

主要 3~4 级不良事件包括中性粒细胞减少、贫血、肌酐增加、低白蛋白血症、厌食症、腹泻和呕吐。结果表明，曲妥珠单抗联合替吉奥 + 顺铂方案治疗 HER2 阳性晚期胃癌有良好抗肿瘤活性，且不良反应可控。

妥珠单抗 + DCS 方案 Yasushi Sato 等对无手术机会的 HER2 阳性胃癌患者给予 DCS 方案（替吉奥、顺铂联合多西他赛）联合曲妥珠单抗治疗。给药方案：替吉奥 40 mg/m²，d1~14；顺铂 60 mg/m²；多西他赛 50 mg/m²；曲妥珠单抗在第一个周期首次剂量为 8 mg/kg，维持剂量为 6 mg/kg；3 周为 1 疗程。

研究纳入 16 例患者，客观缓解率达 93.3%，不良反应主要有白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、腹泻。中位 PFS 为 12.8 个月，中位 OS 尚不清楚。

曲妥珠单抗 + 紫杉醇 ToGA 试验显示，曲妥珠单抗 + 卡培他滨 + 顺铂一线治疗方案能够延长 HER2 阳性晚期或复发性胃癌患者 OS。然而，没有关于曲妥珠单抗作为二

线治疗（既往未使用曲妥单抗）的 HER2 阳性晚期或复发性胃癌患者临床疗效和安全性的报道。

多中心Ⅱ期临床试验 JFMC45-1102 纳入 HER2 阳性、组织病理证实为胃癌、年龄 ≥ 20 岁、接受过 1 次或多次化疗但未应用过曲妥珠单抗、左室射血分数正常（≥ 50%）的患者。给予患者紫杉醇 80 mg/m²，d1、8、15，每 4 周为 1 个疗程；曲妥珠单抗起始剂量为 8 mg/kg，以后剂量为 6 mg/kg，每 3 周重复 1 次。共入组 47 例患者。主要研究终点总缓解率为 37.0%。1 例达 CR。中位 PFS 为 5.09 个月，中位治疗失败时间为 5.09 个月，OS 为 16.81 个月。治疗期间，1 例死于肺纤维化。最常见的 3~4 级不良反应是白细胞减少、中性粒细胞减少和贫血。

结果提示，应用曲妥珠单抗 + 紫杉醇治疗，患者耐受性良好，对于之前进行过治疗但未应用曲妥单抗的 HER2 阳性晚期或复发性胃癌患者疗效较佳，或可用于二线治疗 HER2 阳性晚期或复发性胃癌患者。

Ramucirumab + 紫杉醇：改善晚期胃腺癌患者生存

一项纳入 665 例转移性食管交界癌和胃腺癌患者的全球性、安慰剂对照、双盲Ⅲ期试验，评估 Ramucirumab 的疗效和安全性。这些患者在标准一线（铂类 + 氟尿嘧啶方案）化疗后的 4 个月内疾病发生进展。患者被随机分配至

Rramucirumab（8 mg/kg，静脉注射，每 2 周 1 次）+ 紫杉醇组或安慰剂 + 紫杉醇（80 mg/m²，d1、8、15）进行治疗。

结果显示，与安慰剂组相比，Ramucirumab 组 OS、PFS 均延长，客观缓解率提高（16% 与

28%）。Ramucirumab 组最常见 3 级以上不良反应包括中性粒细胞减少、白细胞减少、高血压、贫血、疲劳腹痛和无力。Ramucirumab 组中性粒细胞减少更常见，而两组中性粒细胞减少性发热发生率相似。



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层

邮编：100044

广告经营许可证号：2200004000115

社长
常务副社长兼副总编
总编辑
副社长
副总编

王雁鹏
张艳萍
邢远翔
黄向东
杨进刚
张凌

新闻人文中心主编
新闻人文中心副主编
学术中心主编
市场部总监
市场部副总监
市场部副总监

陈惠 转 6844
朱柳媛 转 6835
许奉彦 转 6866
张新福 转 6692
李顺华 转 6614
张杨杨 转 6629

外联与发行副总监 于永 转 6674
美术副总监 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会主任委员：张雁灵
名誉总编：杨民
执行总编：庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问：齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址：www.mdweekly.com.cn

微信号：DAYI2006

每周四出版

每期 24 版

每份 3 元

各地邮局均可订阅

北京昊天国彩印刷有限公司

发行部电话：(010)58302970

总机：010-58302828