

PSOX化疗方案在胃癌的研究进展

孙爽爽¹, 才保加^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属肿瘤医院肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

胃癌是全球最常见的消化道肿瘤之一, 其发病率和病死率逐年增高。手术、化疗以及放疗的联合治疗手段在胃癌中也越来越常见, 尽管在胃癌的临床治疗上取得了一定的效果, 但在胃癌患者生存预后、毒副反应以及生活质量上仍不理想。因此为了克服种种化疗药物带来的副作用, 近年来研究出一种纳米制剂——白蛋白紫杉醇(nab-paclitaxel)。白蛋白紫杉醇由白蛋白与紫杉醇组成, 主要通过抑制微管的动力学, 抑制有丝分裂从而肿瘤细胞死亡, 具有抗肿瘤效果好、抑制腹膜转移、毒副作用小和操作方便等优点, 因此nab-紫杉醇在各种恶性肿瘤中的研究和应用已逐步向联合的方向发展。本文就PSOX化疗方案在胃癌治疗中的研究进展作一综述。

关键词

胃癌, PSOX化疗方案, 综述文献

Research Progress of PSOX Chemotherapy Regimen in Gastric Cancer

Shuangshuang Sun¹, Baojia Cai^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Tumor Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Gastric cancer is one of the most common gastrointestinal tumors in the world, and its incidence rate and mortality are increasing year by year. The combined treatment of surgery, chemotherapy

*通讯作者。

文章引用: 孙爽爽, 才保加. PSOX 化疗方案在胃癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7659-7664.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351070

and radiotherapy is also more and more common in gastric cancer. Although it has achieved certain results in the clinical treatment of gastric cancer, it is still not ideal in the survival prognosis, toxicity and quality of life of gastric cancer patients. Therefore, in order to overcome the side effects of various chemotherapy drugs, a nano preparation-albumin paclitaxel (nab-paclitaxel) has been developed in recent years. Albumin paclitaxel is composed of albumin and paclitaxel. It mainly inhibits mitosis and tumor cell death by inhibiting the dynamics of microtubules. It has the advantages of good anti-tumor effect, inhibition of peritoneal metastasis, small toxic side effects and easy operation. Therefore, the research and application of nab-paclitaxel in various malignant tumors have gradually developed in the direction of combination. This article reviews the research progress of PSOX chemotherapy in the treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, PSOX Chemotherapy Scheme, Review Literature

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球最常见的消化道肿瘤之一,其发病率和病死率逐年增高[1]。胃癌在发病早期基本不会表现出明显临床症状,导致大部分患者在初诊时疾病已发展为晚期或已发生肿瘤转移。因此只有通过积极有效的干预方式去救治,从而使患者减轻痛苦,改善生活质量并延长其生存时间[2]。手术提供了治愈疾病的机会,但超过40%的病例在术后2年内复发;因此,辅助治疗至关重要[3][4][5]。化疗已成为治疗胃癌的重要手段之一,虽然常规的化疗方案在治疗胃癌上取得了一定的效果,但不可避免的存在一些毒副作用,比如化疗后骨髓抑制、神经毒性,甚至全身的超敏反应[6][7]。因此为了克服种种化疗药物带来的副作用,近年来研究出一种纳米制剂——白蛋白紫杉醇(nab-paclitaxel)。目前,国外已有相关临床试验表明,nab-紫杉醇对胃癌、黑色素瘤、尿路上皮癌、头颈部鳞状细胞癌、妇科恶性肿瘤、胆道癌和鼻咽癌[8][9]有疗效。nab-紫杉醇在各种恶性肿瘤中的研究和应用已逐步向联合各种恶性肿瘤化疗一线、二线、三线药物的方向发展。本文就PSOX化疗方案在胃癌治疗中的研究进展作一综述。

2. PSOX 化疗方案的概述

PSOX 化疗方案的作用机制

PSOX 化疗药物由白蛋白紫杉醇、奥沙利铂、替吉奥三种药物联合使用。紫杉醇属于紫杉烷类化疗药物。紫杉醇的抗肿瘤活性主要是通过抑制微管的动力学,从而稳定微管中与GDP结合的微管蛋白,导致有丝分裂和细胞死亡[10][11]。白蛋白结合紫杉醇由纳米级(130 Nm)的紫杉醇颗粒组成,通过疏水作用稳定人血清白蛋白。通过gp-60(糖基化囊膜蛋白)介导的内皮细胞以高亲和力和SPARC(一种酸性的富含半胱氨酸的分泌蛋白)相互作用,与gp60结合的白蛋白激活小窝蛋白-1并诱导小窝膜的形成,小窝膜将白蛋白和其他血浆成分穿过内皮细胞输送至间质空间[12]。来提高肿瘤组织对紫杉醇摄取、蓄积[13],主要作用为减弱肿瘤细胞的有丝分裂[14][15]。从而使白蛋白结合的紫杉醇复合物可以有效且广泛地分布在肿瘤内。奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后出现的第3代铂类抗癌药,作用机制与顺铂相同,靶点也是DNA,铂原子与DNA形成链内交联、链间交联及蛋白质交联,从而使DNA损伤,但其抑制DNA作用更强。

与 DNA 结合速率比顺铂快 10 倍以上且结合牢固。动物实验表明, 奥沙利铂与顺铂相比, 具有更广谱的抗癌活性且与顺铂无交叉耐药[16] [17]。替吉奥是一种 5-氟尿嘧啶(5-FU)类似物, 由替加氟、奥替拉西钾以及古美嘧啶复合而成, 替加氟是 5-FU 前体口服药物。其口服后经肝微粒体的细胞色素 P450 酶系作用而转化为氟尿嘧啶, 氟尿嘧啶经过酶转化为 5-氟脱氧嘧啶核苷酸而具有抗肿瘤活性。其中奥替拉西钾可有效抑制 5-FU 的磷酸化, 进而减轻药物毒副作用, 古美嘧啶属于一种二氢嘧啶脱氢酶抑制剂, 可有效减缓 5-FU 的分解速度, 延长药物作用时间, 进而提高治疗效果[18]。

3. PSOX 化疗方案在胃癌的研究进展

3.1. 贲门癌

加雄[6]等为研究白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂、低剂量替吉奥治疗老年晚期贲门癌的效果及对肿瘤标志物、Hsp90 α 、CXCL4 水平的影响, 设计并开展试验共纳入 70 例患者, 具体方案为: 对照组采用奥沙利铂、低剂量替吉奥治疗。静脉滴注奥沙利铂注射液[厂家: 齐鲁制药(海南)有限公司; 批准文号: 国药准字 H20203216; 规格: 10 mL:50 mg] 20~25 mg/(m²·2d), 1 次/3 周, 持续治疗 6 个月; 替吉奥胶囊[厂家: 齐鲁制药有限公司; 批准文号: 国药准字 H20100150; 规格: 20 mg (替加氟 20 mg, 吉美嘧啶 5.8 mg, 奥替拉西钾 19.6 mg)] 20 mg (m²·2 次), 完成奥沙利铂治疗后次日开始, 于每日早、晚饭后口服, 2 次/d。完成 1 次治疗后需休息 2 周, 再重复 1 次此方案, 持续治疗 6 个月。观察组在对照组基础上加注射用紫杉醇(白蛋白结合型) 60 mg/m², 以静脉滴注的方式给药 30 min, 1 次/3 周, 持续治疗 6 个月。本研究结果显示, 观察组的不良反应总发生率明显低于对照组; 治疗后, 观察组 WHOQOL-BREF 各维度评分高于对照组, 提示白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂、低剂量替吉奥治疗老年晚期贲门癌可明显降低不良反应发生率(观察组不良反应率 20%, 对照组不良反应率 42.86%, $P < 0.05$), 提高生活质量。究其原因, 奥沙利铂发挥抑制、杀灭肿瘤的疗效, 使病情得到进一步控制, 以低剂量替吉奥为辅助, 不仅能缓解胃肠道不良反应, 降低不良反应发生率, 同时还能提高药物耐受性; 白蛋白结合型紫杉醇具有有效避免有机溶剂的不良反应、安全性高的优点, 因此联和白蛋白结合型紫杉醇后能与奥沙利铂、低剂量替吉奥相互促进、增强, 大幅度提升药物抗肿瘤活性。综上所述, 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂及低剂量替吉奥在治疗老年晚期贲门癌上具有一定的疗效和安全性, 值得临床推广和应用。

3.2. 进展期胃癌

钟文[7]等为研究 PSOX 方案在进展期胃癌新辅助化疗中有效性和临床安全性研究, 设计并开展试验共纳入 83 例患者, 具体方案为: 将上述胃癌患者随机分配到 PSOX 组(实验组)和 DOF 组(对照组)。两组患者均接受术前 2~4 个周期化疗, 然后进行影像学评估疗效后再接受胃癌 D2 根治术。实验组: 第 1 天给予紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注 3 小时; 第 1 天奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注 2~4 小时; 第 1~14 天口服替吉奥, 依据体表面积 BSA < 1.25 m², 40 mg/次, 2 次/天; BSA 1.25~1.5 m², 50 mg/次, 2 次/天; BSA > 1.5 m², 60 mg/次, 2 次/天; 21 天为 1 个周期。对照组: 第 1 天给予多西他赛 50 mg/m² 静脉滴注 2 小时; 第 1 天奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注 2 小时; 第 1 天氟尿嘧啶 2400 mg/m² 静脉泵入, 维持 46 小时; 14 天为 1 个周期。观察比较两组患者新辅助化疗后的疗效、肿瘤标志物变化、化疗相关的毒副反应、肿瘤退缩情况以及 R0 切除率等病理结果。结果显示: 1) 两组患者在一般临床特征上、AFP 和 CA125 化疗前后均无统计学差异; 2) PSOX 组的总有效率高于 DOF 组(39.0% vs 21.4%), 疾病控制率也高于 DOF 组(95.1% vs 92.9%), R0 切除率高于 DOF 组(87.8% vs 78.6%), PSOX 组神经侵犯(51.2%)和脉管侵犯(48.8%)略低于 DOF 组神经侵犯(59.5%)和脉管侵犯(57.1%); 3) PSOX 组和 DOF 组在 CA724 化疗前后、血液学和非血液学相关毒副反应无统计学意义($P > 0.05$), 两组相关毒副反应小, 无严重死亡病例; 4) PSOX 术后 I-II 期

比例显著高于 DOF 组(78% vs 50%), 两组在 ypTNM 上差异有统计学意义($P < 0.05$); 5) PSOX 组达到完全或次完全肿瘤退缩有 7 人(17.1%), DOF 组达到完全或次完全肿瘤退缩有 5 人(11.9%), PSOX 组稍优于 DOF 组, 两组在肿瘤退缩方面差异具有统计学意义($P < 0.05$)。由此可得出结论: 1) PSOX 方案在进展期胃癌疗效方面与 DOF 方案相当, 是一种可选择的新辅助化疗方案; 2) PSOX 方案引起的毒副反应大多数患者可以耐受; 3) PSOX 方案在肿瘤退缩、降期以及 R0 切除率方面优于 DOF 方案, 可作为进展期胃癌新的术前化疗方案, 值得推荐。

3.3. 晚期胃癌

缪敏[19]等为研究周剂量白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案一线治疗晚期胃癌的临床观察, 设计并开展试验共纳入 38 例患者, 具体方案为: 每例患者皆采取周剂量白蛋白结合型 PTX + SOX 治疗方案。用药详情为: 白蛋白结合型 PTX 125 mg/m^2 , 静脉滴注, 第 1 天、第 8 天给药; OXA (130 mg/m^2 , 第 1 天); 替吉奥[40~60 mg/次 2 次/d, 不间断口服 2 周, 3 周为 1 个周期]。主要终点是无进展生存期(PFS), 次要终点是总应答率(ORR)、总生存期(OS)、疾病控制率(DCR)和毒性。结果显示 1) 近期疗效: 所有入组 38 例患者均可评估疗效, 共完成 149 个周期化疗, 平均 3.92 个周期。CR 2 例(5.3%), PR 14 例(36.8%), SD 15 例(39.5%), PD 7 例(18.4%), RR 42.1%。2) 远期疗效: 截止 2021 年 3 月 30 日, OS 6~21 个月, 中位 OS 15 个月; PFS、中位 PFS 各是 3~17 个月、7 个月。3) 血清肿瘤标志物水平的比较: 待治疗结束, 在血清 CA125、CEA 与 CA19-9 水平上, 与未干预时相比, 皆明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。4) 淋巴细胞亚群在外周血中的变化: 干预结束 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞相较未干预时为降低明显, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值与未干预时相比为明显上升, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。干预前后 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞未见明显改变, 差异无统计学意义。5) 患者不良反应一般为 I~II 级, III~IV 级少, 血液毒性方面中性粒细胞减少、贫血、血小板减少较为常见, 非血液毒性主要为乏力、便秘、恶心、呕吐、神经毒性、脱发, 大部分患者经对症处理后均好转, 均能耐受。综上所述, 周剂量使用白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案患者安全性较好, 疗效肯定, 值得临床进一步推广应用。但本研究病例数相对较少, 后期仍需进行大样本随机对照实验评估其疗效及安全。

3.4. 不可切除胃癌

刘子田[20]等为研究白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗的临床疗效和安全性, 设计并开展试验共纳入 80 例患者, 具体方案为: 转化治疗方案所有患者化疗前行血常规、肝肾功能及心电图检查, 结果均未见明显异常。对照组方案: 第 1 天给予奥沙利铂 130 mg/m^2 静脉滴注, 第 1~14 天每天 2 次早、晚饭后口服替吉奥胶囊。21 天为 1 个周期, 连续化疗至少 2 个周期。实验组方案: 在对照组的基础上, 第一天再给予白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m^2 。手术统一采用 D2 手术切除术。疗效评估标准采用 WHO 推荐的实体瘤近期疗效评价标准(RECIST 标准), 包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。研究结果显示: 1) 白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案化疗在局部不可切除的进展期胃癌中可有效降低临床分期, 缩小肿瘤体积, 提高 R0 切除率, 疗效优于单用 SOX 方案, 具有一定的临床意义。2) 在毒副作用方面, 两组常见毒副反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝功能异常、肾功能异常、周围神经毒性等。总体来说毒副反应相对较小, 经对症处理后症状均可缓解, 大多数患者无需特殊干预即可耐受。综上所述, 白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案转化治疗局部不可切除的进展期胃癌是安全有效的。但是本研究没有做后期患者随访, 因而无法评价总生存率或无进展生存时间, 期待未来有更多的临床研究, 来评价白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂与替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌中的临床应用前景。

4. 展望

越来越多的化疗药物的问世, 为治疗胃癌患者提供了新的思路, PSOX 化疗方案已在贲门癌、进展期胃癌、晚期胃癌和不可切除胃癌等应用并取得了较好的结果, 但考虑到样本数量问题以及三联化疗药物的具体用量, 后期需进行大样本随机对照实验评估其最佳疗效及安全性。

参考文献

- [1] Gao, K. and Wu, J. (2019) National Trend of Gastric Cancer Mortality in China (2003-2015): A Population-Based Study. *Cancer Communications*, **39**, 1-5. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0372-x>
- [2] 叶磊, 陈文. 紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(9): 1279-1284.
- [3] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., et al. (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1080/09502360600703419>
- [4] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., et al. (2011) Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCO Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- [5] D'Angelica, M., Gonen, M., Brennan, M.F., Turnbull, A.D., Bains, M. and Karpeh, M.S. (2004) Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, **240**, 808-816. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143245.28656.15>
- [6] 加雄, 郭亚焕, 曾述洪. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂、低剂量替吉奥治疗老年晚期贲门癌的效果及对肿瘤标志物、Hsp90 α 、CXCL4 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(27): 49-53.
- [7] 钟文. PSOX 方案在进展期胃癌新辅助化疗中有效性和临床安全性研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [8] Wang, H.-Y., Yao, Z.-H., Tang, H., Zhao, Y., Zhang, X.-S., Yao, S.-N., et al. (2016) Weekly Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination with Cisplatin Versus Weekly Solvent-Based Paclitaxel Plus Cisplatin as First-Line Therapy in Chinese Patients with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 5663-5669. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108580>
- [9] Shitara, K., Takashima, A., Fujitani, K., Koeda, K., Hara, H., Nakayama, N., et al. (2017) Nab-Paclitaxel versus Solvent-Based Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ABSOLUTE): An Open-Label, Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **2**, 277-287. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30219-9)
- [10] Schiff, P.B. and Horwitz, S.B. (1980) Taxol Stabilizes Microtubules in Mouse Fibroblast Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **77**, 1561-1565. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.3.1561>
- [11] Verweij, J., Clavel, M. and Chevalier, B. (1994) Paclitaxel (Taxol) and Docetaxel (Taxotere): Not Simply Two of a Kind. *Annals of Oncology*, **5**, 495-505. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058903>
- [12] Tiruppathi, C., Song, W., Bergenfeldt, M., Sass, P. and Malik, A.B. (1997) Gp60 Activation Mediates Albumin Transcytosis in Endothelial Cells by Tyrosine Kinase-Dependent Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 25968-25975. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.41.25968>
- [13] Weiss, R.B., Donehower, R.C., Wiernik, P.H., Ohnuma, T., Gralla, R.J., Trump, D.L., Baker Jr., J.R., Van Echo, D.A., Von Hoff, D.D. and Leyland-Jones, B. (1990) Hypersensitivity Reactions from Taxol. *Journal of Clinical Oncology*, **8**, 1263-1268. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.7.1263>
- [14] Irizarry, L.D., Luu, T.H., McKoy, J.M., Samaras, A.T., Fisher, M.J., Carias, E.E., Raisch, D.W., Calhoun, E.A. and Bennett, C.L. (2009) Cremophor El-Containing Paclitaxel-Induced Anaphylaxis: A Call to Action. *Community Oncology*, **6**, 132-134. [https://doi.org/10.1016/S1548-5315\(11\)70224-8](https://doi.org/10.1016/S1548-5315(11)70224-8)
- [15] Schnitzer, J.E. (1992) Gp60 Is an Albumin-Binding Glycoprotein Expressed by Continuous Endothelium Involved in Albumin Transcytosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **262**, H246-H254. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.262.1.H246>
- [16] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 395-397.
- [17] Rixe, O., Ortuzar, W., Alvarez, M., et al. (1996) Oxaliplatin, Tetraplatin, Cisplatin, and Carboplatin: Spectrum of Activity in Drug-Resistant Cell Lines and in the Cell Lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen Panel. *Biochemical Pharmacology*, **52**, 1855-1865. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)81490-6](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)81490-6)

- [18] 张建国, 郑国宝. 多西他赛联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效及作用机制分析[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(15): 16-19.
- [19] 缪敏, 丁倩, 蔡培培, 王磊. 周剂量白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案一线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 吉林医学, 2022, 43(11): 2982-2984.
- [20] 刘子田, 王晓阳, 祝新, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(5): 374-377, 383.