

生殖肿瘤杂志, 2017, 9 (1): 1-4.

[12] 郭常利. 垂体肿瘤与相关基因的研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10 (3): 321-324.

[13] Liao Y C, Ruan J W, Lua I, et al. Overexpressed hPTTG1 promotes breast cancer cell invasion and metastasis by

regulating GEF-H1/RhoA signalling [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (25): 3086-3097.

[14] Hamid T, Kakar S S. PTTG/securin activates expression of p53 and modulates its function [J]. *Mol Cancer*, 2004, 3 (3): 18.

• 临床研究 •

紫杉醇和奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸二线治疗晚期胆管癌 38 例疗效观察

福建医科大学附属肿瘤医院腹部内科 (福州 350014) 林榕波 赵 坤 苏丽玉

【摘要】 目的 探讨紫杉醇和奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和亚叶酸二线治疗晚期胆管癌患者的疗效和安全性。**方法** 选取既往接受过一线化疗失败的晚期胆管癌患者 38 例, 予紫杉醇 135 mg/m²、奥沙利铂 85 mg/m²、亚叶酸 400 mg/m², 第 1 天; 5-FU 2 400 mg/m², 持续静脉输注 46 h, 每 14 天重复。**结果** 本组晚期胆管癌患者中位疾病无进展时间和总生存时间分别为 4.0 和 7.2 个月。9 例 (23.6%) 出现部分缓解, 14 例 (36.8%) 处于疾病稳定, 3~4 级的毒性反应较少且可控。**结论** 紫杉醇和奥沙利铂联合 5-FU 和亚叶酸二线治疗晚期胆管癌患者安全、有效。

【关键词】 胆管癌; 二线化疗; 紫杉醇; 奥沙利铂; 5-氟尿嘧啶

【中图分类号】 R735.8 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0048-03

胆管癌大多数患者在诊断时已为晚期, 或在根治性术后复发、转移^[1-2]。2010 年的晚期胆道癌-02 (ABC-02) 研究确立了吉西他滨联合顺铂作为晚期胆管癌患者的全球标准一线治疗方案^[2-3]。在 2019 年美国肿瘤学年会上公布的晚期胆道癌-06 (ABC-06) 研究确立奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和亚叶酸 (FOLFOX) 作为一线治疗失败后的标准方案^[4]之前, 仍没有标准的晚期胆管癌二线治疗方案。紫杉醇和奥沙利铂联合 5-FU 和亚叶酸 (POF) 是本中心为晚期胃癌自行设计的化疗方案, 并已证实了其在晚期胃癌中的有效性和安全性^[5-6]。POF 方案也被本中心用于晚期胆管癌患者的二线治疗。本研究收集了 38 例我院收治的 POF 方案二线治疗晚期胆管癌患者的临床资料, 探讨该方案治疗晚期胆管癌患者中的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择我院 2016 年 8 月至 2019 年 6 月收治的晚期胆管癌患者 38 例。男 24 例, 女 14 例; 年龄 29~75 岁, 中位年龄 57 岁; 东部肿瘤协作组行为状况 (ECOG-PS) 评分 0 分 8 例, 1 分 20 例, 2 分 10 例; 原发肿瘤位于肝内胆管 20 例, 肝外胆管 10 例, 胆囊 6 例, 壶腹部 2 例; 原发肿瘤切除 10 例, 未切除 28 例; 一线治疗使用吉西他滨

联合顺铂 14 例, 使用吉西他滨联合奥沙利铂 17 例, 使用吉西他滨联合替吉奥 2 例, 使用吉西他滨单药 4 例, 使用 FOLFOX 1 例。淋巴结转移 15 例, 肝转移 11 例, 腹膜转移 7 例, 肺转移 5 例, 骨转移 3 例, 软组织转移和肾上腺转移各 1 例。接受过经皮射频消融 3 例, 接受过经导管动脉氟尿苷化疗栓塞术 1 例。纳入标准: 1) 年龄 18 岁或以上; 2) ECOG-PS 评分为 0~2 分; 3) 组织学或细胞学诊断为肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆囊癌或壶腹部癌; 4) 局部晚期或远处转移; 5) 既往接受过一线治疗进展或一线治疗无法耐受 (术后辅助化疗 6 个月内复发者, 术后辅助化疗视为一线化疗); 6) 在本中心接受至少 1 个周期的二线 POF 方案化疗; 7) 有充足的器官功能。排除标准: 1) 化疗前有严重内科疾病患者, 如活动性感染、心脏或肾脏疾病; 2) 其他部位双原发肿瘤。3) 中枢神经系统转移。

1.2 方法: 采用 POF 方案, 紫杉醇 135 mg/m² 静脉输注 3 h, 然后奥沙利铂 85 mg/m² 和亚叶酸 400 mg/m² 同时静脉输注 2 h, 然后 5-FU 2 400 mg/m² 便携泵持续静脉输注 46 h, 每 14 天重复。患者接受治疗直到出现疾病进展; 或不可接受的毒性反应; 或要求退出治疗。所有患者均接受标准支

持治疗方案,包括口服皮质类固醇、抗组胺药和止吐药。未进行预防性造血生长因子治疗。

1.3 疗效与安全性评估:收集患者基线、治疗期间和随访期间以下资料,病史、体格检查、实验室检查(全血细胞计数、血生化检查、电解质和尿液检查)、心电图、胸腹部计算机断层扫描、磁共振成像或正电子发射计算机断层显像。疾病无进展生存时间(PFS)被定义为从治疗开始到疾病进展、死亡或最后1次随访之间的时间。总生存时间(OS)被定义为从治疗开始到最后1次随访或死亡之间的时间。客观疗效按实体瘤的疗效评价标准(RECIST) 1.1 评估,安全性按美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(NCI-CTC) 5.0 评估。

1.4 统计学分析:统计软件使用 SPSS 22.0 软件,用 Kaplan-Meier 方法计算 PFS 与 OS。

2 结果

2.1 疗效评估:38 例患者共进行了 184 个周期化疗,化疗中位周期数为 4 (范围 1~18)。23 例接受至少 4 个周期化疗,11 例接受至少 8 个周期化疗。

从一线末次化疗到 POF 方案化疗第 1 天的中位无治疗间隔时间是 46 d (范围 14~328 d)。治疗疗效评估结果见表 1。

表 1 紫杉醇和奥沙利铂联合 5-FU 和亚叶酸二线治疗晚期胆管癌患者的疗效

| 原发部位 | 例数 | 完全缓解 [例(%)] | 部分缓解 [例(%)] | 疾病稳定 [例(%)] |
|--------|----------------|----------------|------------------|-----------------|
| 肝内胆管癌 | 20 | 0 | 5(25.0) | 9(45.0) |
| 其他部位癌* | 18 | 0 | 4(22.2) | 5(27.7) |
| 合计 | 38 | 0 | 9(23.6) | 14(36.8) |
| 原发部位 | 疾病进展 [例(%)] | 未评估# [例(%)] | PFS (95%CI)/月 | OS (95%CI)/月 |
| 肝内胆管癌 | 5(25.0) | 1(5.0) | 5.5(3.8~8.2) | 10.4(4.4~16.0) |
| 其他部位癌* | 6(33.3) | 3(16.7) | 2.5(1.0~4.9) | 7.1(3.3~11.5) |
| 合计 | 11(28.9) | 4(10.5) | 4.0(2.4~5.5) | 7.2(6.4~10.7) |

注: * 其他部位癌包括肝外胆管癌、胆囊癌和壶腹部癌; # 未评估肿瘤疗效,即没有进行治疗后包括 CT 或 MRI 在内的影像疗效评估。

2.2 治疗相关不良反应:不良反应的评估结果见表 2。无一例出现不良反应相关死亡。

表 2 治疗相关不良反应 [n=38, 例 (%)]

| 分级 | 中性粒细胞减少 | 发热性中性粒细胞减少症 | 贫血 | 血小板减少 | 疲劳 | 恶心 | 呕吐 |
|-------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1~2 级 | 16 (42.1) | 1 (2.6) | 10 (26.3) | 5 (13.2) | 22 (57.9) | 23 (60.5) | 19 (50.0) |
| 3~4 级 | 15 (39.5) | 0 | 2 (5.3) | 1 (2.6) | 6 (15.7) | 4 (10.5) | 4 (10.5) |
| 分级 | 腹泻 | 厌食 | 口腔炎 | 周围感觉神经异常 | 高胆红素血症 | 高转氨酶血症 | |
| 1~2 级 | 11 (28.9) | 14 (36.8) | 9 (23.7) | 20 (52.6) | 5 (13.2) | 15 (39.5) | |
| 3~4 级 | 3 (7.9) | 4 (10.5) | 6 (13.6) | 4 (10.5) | 0 | 3 (7.9) | |

3 讨论

本研究表明紫杉醇和奥沙利铂联合 5-FU 和亚叶酸二线治疗晚期胆管癌是有效和安全的。中位 PFS 与 OS 分别为 4.0 个月和 7.2 个月,有效率和疾病控制率(有效率+疾病稳定率)分别为 23.6% 和 60.4%。

在 ABC-06 三期研究中,对比 FOLFOX 联合积极症状控制与单纯进行积极症状控制二线治疗晚期胆管癌。FOLFOX 组与单纯积极症状控制组的 OS 分别是 6.0 和 5.3 个月 (HR 0.69, 95% CI 0.50~0.97, $P=0.031$), FOLFOX 组的 PFS 为 4.0 个月,有效率为 5%,疾病控制率为 33%^[4]。此研究奠定了 FOLFOX 在晚期胆管癌二线治疗的地位。与 ABC-06 研究相比,POF 方案在二线治疗中表现出良好疗效,特别是在有效率方面。有效率高可能可使更多的患者更好地改善肿瘤相关症状。

一些 II 期研究也显示三药对比两药联合化疗方

案有更高的有效率和更长的生存时间^[6]。Shroff 等^[6]报道的前瞻性 II 期研究显示,白蛋白紫杉醇、吉西他滨和顺铂三药方案一线治疗的有效率、PFS 和 OS 分别为 48.3%、11.8 个月和 19.2 个月(ABC-02 研究的吉西他滨和顺铂分别为 26.1%、8.0 个月和 11.7 个月)。在一项用伊立替康、奥沙利铂和 5-FU (FOLFIRINOX) 一线治疗的回顾性研究中,有效率、疾病进展时间和 OS 分别为 29%、8.0 个月和 15.2 个月,同样看到了良好的疗效^[7]。而二线治疗中, FOLFIRINOX 前瞻性研究报道的有效率、PFS 和 OS 也分别达到了 10%、6.2 个月和 10.7 个月,数值高于 ABC-06 研究 FOLFOX 方案的疗效^[8]。目前多项三药化疗研究正在开展之中^[9-11]。我们之前的研究也已证实,在晚期胃癌治疗上,POF 方案的效果优于 FOLFOX^[4-5]。当然我们还需要前瞻性研究来证实这种优势在晚期胆管癌上也存在。

尽管 POF 三药方案的不良反应发生率高于 ABC-06 研究的 FOLFOX, 但这些不良反应是可控的。不良反应的增加必须与相关治疗方案带来的有效率提高、生存时间延长以及生活质量的改善保持平衡。尽管三药强化治疗带来更多不良反应, 但是在其他癌种中三药方案已显示可改善患者的生活质量, 例如, FOLFIRINOX 在胰腺癌中^[12]。

本研究的主要局限性在于研究为回顾性, 而且样本量小, 单中心, 无对照组, 数据说服力有限。然而, 本研究将为下一步开展前瞻性多中心随机研究提供重要根据。

参考文献

- [1] Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management [J]. Cancer Lett, 2016, 379 (2): 198-205.
- [2] 张文杰, 孙倍成. 胆管癌的治疗进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32 (6): 326-330.
- [3] Valle J, Wasan H, Palmer D H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (14): 1273-1281.
- [4] Lamarca A, Palmer D H, Wasan H S, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15S): 4003.
- [5] Lin R, Fan N, Wu G, et al. A phase 2 study of fluorouracil/leucovorin in combination with paclitaxel and oxaliplatin as a salvage treatment in patients with refractory or relapsed advanced gastric cancer [J]. J Chemother, 2015, 27 (1): 52-56.
- [6] Lin R B, Fan N F, Guo Z Q, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/leucovorin in combination with paclitaxel and oxaliplatin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer [J]. J Chemother, 2008, 20 (6): 744-748.
- [7] Shroff R T, Javle M M, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5 (6): 824-830.
- [8] Ulusakarya A, Karaboue A, Ciacio O, et al. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer [J]. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 515.
- [9] Belkouz A, de Vos-Geelen J, Mathot R A A, et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial [J]. Br J Cancer, 2020, 122 (5): 634-639.
- [10] Phelip J M, Edeline J, Blanc J F, et al. Modified FOLFIRINOX versus CisGem first-line chemotherapy for locally advanced non resectable or metastatic biliary tract cancer (AMEBICA) - PRODIGE 38; Study protocol for a randomized controlled multicenter phase II / III study [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51 (2): 318-320.
- [11] Perkhof L, Berger A W, Beutel A K, et al. Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer - the NIFE trial (AIO-YMO HEP-0315) an open label, non-comparative, randomized, multicenter phase II study [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 990.
- [12] Roth M T, Goff L W. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for patients with advanced biliary tract cancer: closing the GAP [J]. JAMA Oncol, 2019, 5 (6): 831-832.

• 临床研究 •

乳腺 X 线三维立体定位穿刺活检术对隐匿性病灶的诊断价值

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院放射科 (福州 350000) 吴晓兰 何慕真¹ 林睿英 吴守红

【摘要】目的 探讨乳腺 X 线立体定位穿刺活检术在仅 X 线检查阳性而临床及超声检查阴性的乳腺隐匿性病变诊断的临床价值。**方法** 收集我院收治的 84 例乳腺隐匿性病变患者资料, 患者均开展乳腺 X 线立体定位穿刺活检术, 将手术病理诊断结果作为金标准, 分析乳腺 X 线立体定位穿刺活检对于乳腺隐匿性病灶的诊断价值。**结果** 乳腺 X 线立体定位穿刺活检术诊断 84 例乳腺隐匿性病灶患者, 其中乳腺癌占 16.67%、腺纤维腺瘤占 14.28%、积乳囊肿占 0.02%、乳腺纤维囊性增生占 7.14%、导管内乳头状瘤占 4.76%、炎症占 16.67%、腺病占 28.57%、正常乳腺组织占 9.52%。乳腺 X 线立体定位穿刺活检术诊断符合率 94.05%。**结论** 乳腺 X 线立体定位穿刺活检术用于诊断乳腺隐匿性病灶, 有利于鉴别良恶性, 有利于尽早发现早期乳腺癌。

1 通信作者