

白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床观察[△]

朱万里^{1*},王鹏¹,王晖¹,王红丽²,程鹏²,苟菲¹(1.南阳医学高等专科学校第一附属医院普外科,河南南阳 473000;2.南阳医学高等专科学校第一附属医院肿瘤内科,河南南阳 473000)

中图分类号 R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)13-1630-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.16



摘要 目的 观察白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性。方法 将90例晚期不可手术切除的胃癌患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。对照组患者采用奥沙利铂联合替吉奥治疗,观察组患者采用白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂治疗。21 d为1个化疗周期,2组患者均进行6个周期的化疗,随后每2周进行1次随访观察。比较2组患者的近期(化疗2个周期后)疗效、中期(化疗6个周期后)疗效、肿瘤标志物表达水平、远期(随访结束后)疗效、生活质量和不良反应发生情况。**结果** 化疗2个周期后,观察组患者的客观缓解率(ORR)显著高于对照组(60.00% vs. 37.78%, $P < 0.05$),2组患者疾病控制率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。化疗6个周期后,观察组患者的ORR显著高于对照组(55.56% vs. 31.11%, $P < 0.05$),2组患者疾病控制率的差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的肿瘤标志物[癌胚抗原、糖类抗原(CA)724、CA199、CA242]表达水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。随访结束后,观察组患者的中位无进展生存时间[8.78(95%CI为6.94~11.01)个月]和中位总生存时间[13.02(95%CI为12.78~15.62)个月]均显著长于对照组[分别为6.99(95%CI为3.67~10.88)个月和10.42(95%CI为8.72~13.22)个月]($P < 0.05$)。观察组患者化疗后的躯体维度评分显著高于对照组($P < 0.05$)。除周围神经毒性外,2组患者的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期不可手术切除胃癌具有良好的疗效和安全性。

关键词 白蛋白结合型紫杉醇;奥沙利铂;晚期胃癌;化疗;临床疗效;安全性

Clinical observation of albumin-bound paclitaxel combined with oxaliplatin in the first-line treatment of advanced gastric cancer

ZHU Wanli¹, WANG Peng¹, WANG Hui¹, WANG Hongli², CHENG Peng², GOU Fei¹ (1. Dept. of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China; 2. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the therapeutic efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel combined with oxaliplatin in the first-line treatment of advanced gastric cancer (GC). **METHODS** A total of 90 advanced unresectable GC patients were randomized into observation group and control group, with 45 patients in each group. Control group was given oxaliplatin combined with tegafur, and observation group was given albumin-bound paclitaxel combined with oxaliplatin. A chemotherapy cycle last for 21 days, and both groups received 6 cycles of chemotherapy, and then the follow-up observation was conducted every 2 weeks. Short-term efficacy (after 2 chemotherapy cycles), mid-term efficacy (after 6 chemotherapy cycles), tumor marker, long-term efficacy (after follow-up), quality of life, the occurrence of ADRs were compared between 2 groups. **RESULTS** After 2 cycles of treatment, objective remission rate (ORR) of observation group was significantly higher than that of control group (60.00% vs. 37.78%, $P < 0.05$); there was no statistical significance in disease control rate between the two groups ($P > 0.05$). After 6 chemotherapy cycles, ORR of observation group was significantly higher than that of control group (55.56% vs. 31.11%, $P < 0.05$); there was no statistical significance in disease control rate between the two groups ($P > 0.05$); the levels of tumor markers [carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen (CA) 724, CA199, CA242] in observation group were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). After the follow-up period, the median progression-free survival [8.78 (95% CI: 6.94-11.01) months] and the median overall survival [13.02 (95% CI: 12.78-15.62) months] of observation group were significantly longer than those [6.99 (95% CI: 3.67-10.88) months and 10.42 (95% CI: 8.72-13.22) months] of control group ($P < 0.05$). The score of body dimension in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Except for peripheral neurotoxicity, there was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** Albumin-bound paclitaxel combined with oxaliplatin has a good effect and safety in the first-line treatment of advanced unresectable GC.

[△] 基金项目 河南省科技发展计划项目(No.202102310079)

* 第一作者 主治医师。研究方向:普通外科。电话:0377-63328372。E-mail:skyzhuwanli@126.com

KEYWORDS albumin-bound paclitaxel; oxaliplatin; advanced gastric cancer; chemotherapy; clinical efficacy; safety

我国是胃癌高发国家,根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的数据,2020年我国新发胃癌病例为48万,因胃癌死亡的病例为37万,虽然其发病率和病死率有下降趋势,但总体新发病例和死亡病例仍较多^[1]。多数胃癌患者在发现时已属进展期(中晚期),手术切除是当前进展期胃癌的主要根治手段,但仅有不到50%的患者可实现R0切除^[2]。对于晚期不可手术切除的胃癌患者,化疗是主要的治疗方式^[3]。紫杉醇是晚期胃癌的常用化疗药物之一,其中白蛋白结合型紫杉醇是一种新的化疗药物,它利用白蛋白的生物学特性,使肿瘤组织局部产生高浓度的紫杉醇,同时能提高人体中紫杉醇的转运、吸收和药物利用率,从而增强对肿瘤细胞的杀伤力,且不良反应少^[4]。奥沙利铂作为化疗常用药物,能通过DNA加合物的形成干扰肿瘤细胞DNA的复制和转录,对进展期胃癌疗效确切^[5]。替吉奥是一种新型氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,口服吸收后可在肝脏内持续生成5-氟尿嘧啶,半衰期长,可以维持12h的较高血药浓度,抗癌活性强,用于治疗不可切除的局部晚期或复发性胃癌效果较好^[6]。据报道,白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗晚期妇科肿瘤显示出了良好的抗癌活性和可耐受毒性^[4]。基于此,本研究以奥沙利铂联合替吉奥为对照,探索白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床疗效和安全性,以期为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 本研究的纳入标准为:(1)经病理学确诊为胃腺癌,临床上经影像学确诊为转移性胃癌,肿瘤分期为IV期或出现肝、肺、骨、脑、腹膜、卵巢及远处淋巴结等远处转移,已无法通过手术治疗;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~2分^[7];(3)近1个月内未接受过化疗或其他影响本研究结果的治疗措施;(4)无脑转移;(5)具有可测量病灶以进行疗效评估,包括腹膜后淋巴结、锁骨上淋巴结、腹腔淋巴结、肝、肺、骨及肾上腺转移灶。

1.1.2 排除标准 本研究的排除标准为:(1)因肝、肾、血液等状况而存在药物使用绝对或相对禁忌者,包括白细胞(white blood cell, WBC) $<3.00 \times 10^9$ 个/L、中性粒细胞(neutrophil, N) $<2.00 \times 10^9$ 个/L、血小板计数(platelet,

PLT) $<100 \times 10^9$ 个/L、血红蛋白(hemoglobin, Hb) <90 g/L、血清肌酐(serum creatinine, Scr) >1.5 mg/dL、肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) <50 mL/min、总胆红素(total bilirubin, TBIL) >2.0 mg/dL、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT) >100 U/L及谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT) >100 U/L者;(2)预期寿命短于6个月者;(3)存在其他部位原发性恶性肿瘤者;(4)因精神疾病或个人原因无法坚持医嘱用药及复查者。

1.1.3 纳入对象 按照上述纳入和排除标准,选取2018年9月—2020年1月在我院就诊的晚期不可手术切除的胃癌患者90例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。2组患者的性别、年龄、ECOG评分、胃癌原发部位、癌症分化等级、转移灶、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。本研究经我院医学伦理委员会审批通过(批件号为2018-KY002),所有患者对本研究均知情同意并签署相关知情同意书。

1.2 治疗方法

观察组患者应用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格为100mg)120mg/m²,于化疗第1、8天静脉滴注;同时,应用奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20050962,规格为每100mL含奥沙利铂0.1g与甘露醇5.0g)130mg/m²,于化疗第1天静脉滴注。对照组患者在应用奥沙利铂甘露醇注射液(用法用量同上)的同时应用替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,国药准字H20080802,规格为20mg),于化疗第1~14天口服,每日2次,单次用量按照患者体表面积计算(体表面积 <1.25 m²,每次40mg;1.25m² \leq 体表面积 ≤ 1.5 m²,每次50mg;体表面积 >1.5 m²,每次60mg)。2组患者在化疗期间均予以质子泵抑制剂和5-羟色胺受体拮抗剂止吐。21d为1个化疗周期,2组患者均进行6个周期的化疗。化疗2个周期后进行近期疗效评估,6个周期后进行中期疗效评估。化疗后每2周进行1次随访观察。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 化疗2个周期后,结合CT复查结果,

表1 2组患者一般资料比较($n=45$,例)

组别	性别		年龄		ECOG评分			胃癌原发部位			癌症分化等级			转移灶			HER-2表达			
	男	女	≤ 65 岁	> 65 岁	0分	1分	2分	近端	远端	弥散型	高	中	低	肝	肺	肾上腺	腹膜后淋巴结	锁骨上淋巴结	阳性	阴性
对照组	24	21	13	31	14	18	13	18	16	11	8	21	16	9	6	6	12	12	10	35
观察组	25	20	15	30	16	17	12	19	17	9	10	20	15	11	7	5	14	8	9	36

依据《实体肿瘤临床疗效评价标准》(1.1版)(*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1*)对2组患者的近期疗效进行评估。RECIST 1.1将实体肿瘤临床疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR+PR)例数/患者总例数×100%, 疾病控制率 = (CR+PR+SD)例数/患者总例数×100%^[4]。

1.3.2 中期疗效 化疗6个周期后,再次进行疗效评估,评价方法同“1.3.1”项下。同时,采用德国西门子ADVIA Centaur CP型化学发光免疫分析仪检测2组患者的肿瘤标志物水平:抽取患者空腹外周静脉血3 mL,静置30 min后离心,获取血清,检测血清中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)724、CA199和CA242的表达水平,并比较2组患者治疗前后各肿瘤标志物的变化情况。

1.3.3 远期疗效 化疗结束后,每2周对患者进行1次电话或微信随访,询问患者的生存情况及最近一次的增强CT结果,随访截止日期为2021年5月31日。随访的主要终点为无进展生存时间(progression-free survival, PFS),即从开始治疗至疾病进展的时间;次要终点为患者的总生存时间(overall survival, OS),即从治疗开始至患者因任何原因死亡或未次随访时间。比较2组患者的中位无进展生存时间(median progression-free survival, mPFS)和中位总生存时间(median overall survival, mOS)。

1.3.4 生活质量 采用《中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表》(*Quality of Life Questionnaire for Chinese Cancer Patients with Chemobiotherapy, QLQ-CCC*)评估2组患者的生活质量。分别于化疗前、化疗中(用药后3~4 d)、化疗后(化疗结束后5~7 d)对患者进行问卷调查,问卷内容包括躯体功能、心理功能、社会功能及其他功能4个维度,共计35个条目,每个条目分值为1~4分,分数越高表示患者生活质量越好^[8]。比较2组患者各单项维度评分和QLQ-CCC总分。

1.3.5 不良反应 记录治疗过程中患者出现的不良反应,按《美国国立癌症研究院通用毒性标准4.0版》(*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0, NCI-CTC v4.0*)进行评估。不良反应发生率 = 不良反应发生例数/患者总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析,利用Graphpad Prism 7.0软件绘图。计量资料若符合正态分

布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;若不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。等级资料采用Wilcoxon秩和检验。肿瘤患者生活质量评估采用单因素方差分析;生存分析采用Kaplan-Meier(K-M)法和Log-Rank χ^2 检验,并计算mOS、mPFS及各自对应的95% CI。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较

化疗2个周期后,观察组患者的ORR显著高于对照组($P<0.05$);但2组患者的疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 2组患者近期疗效比较($n=45$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	疾病控制率/%
对照组	0	17	20	8	37.78	82.22
观察组	3	24	13	5	60.00 ^a	88.89

a:与对照组比较, $P<0.05$

2.2 2组患者中期疗效比较

所有患者均完成了6个周期的化疗。化疗完成后,观察组患者的ORR显著高于对照组($P<0.05$);但2组患者的疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗完成后,2组患者血清中CEA、CA724、CA199和CA242的表达水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组患者上述肿瘤标志物的表达水平均显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表3、表4。

表3 2组患者中期疗效比较($n=45$)

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	疾病控制率/%
对照组	0	14	20	11	31.11	75.56
观察组	2	23	14	6	55.56 ^a	86.67

a:与对照组比较, $P<0.05$

表4 2组患者化疗前后肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	时间	CEA/($\mu\text{g/L}$)	CA724/($\mu\text{g/L}$)	CA199/(ku/L)	CA242/(IU/mL)
对照组	化疗前	29.76±3.01	37.67±3.82	66.87±6.91	50.78±7.17
	化疗后	18.78±2.18 ^a	23.62±3.71 ^a	56.56±6.18 ^a	27.75±4.01 ^a
观察组	化疗前	28.16±2.68	36.19±2.87	67.91±7.21	51.21±8.11
	化疗后	12.72±1.28 ^{ab}	14.72±1.92 ^{ab}	40.87±5.87 ^{ab}	16.78±3.22 ^{ab}

a:与同组化疗前比较, $P<0.05$;b:与化疗后对照组比较, $P<0.05$

2.3 2组患者远期疗效比较

截至随访结束,对照组共有21例患者出现PD(含15例死亡),观察组共有17例患者出现PD(含14例死亡)。观察组患者的mPFS为8.78(95% CI为6.94~11.01)个月,mOS为13.02(95% CI为12.78~15.62)个月;对照组患者的mPFS为6.99(95% CI为3.67~10.88)个月,mOS为10.42(95% CI为8.72~13.22)个月。观察组患者的mPFS和mOS均显著长于对照组($P<0.05$)。2组患者的生存曲线见图1。

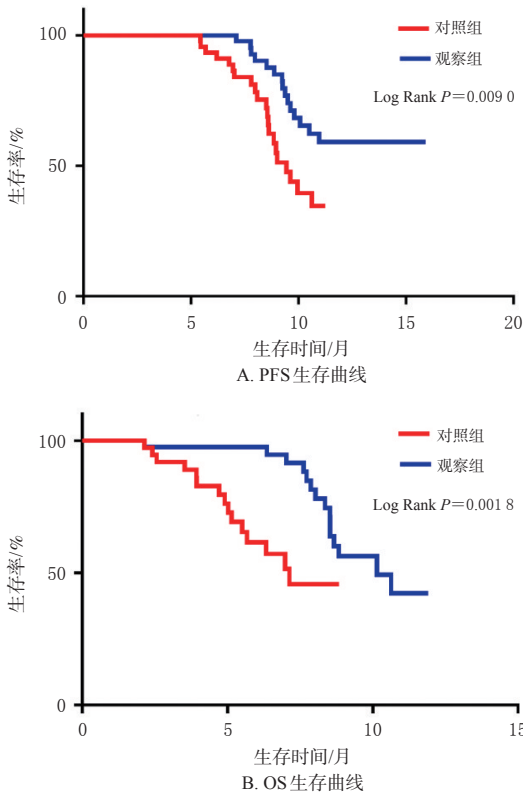


图1 2组患者的生存曲线

2.4 2组患者生活质量比较

观察组患者化疗后的躯体维度评分显著高于本组化疗前和化疗中($P<0.05$),也显著高于化疗后的对照组($P<0.05$)。除此之外,2组患者化疗前、中、后的心理维度、社会维度、其他维度评分及QLQ-CCC总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表5。

2.5 2组患者不良反应发生情况比较

依据 NCI-CTC v4.0,2组患者发生的不良反应以1~2级毒副反应为主,包括骨髓抑制、白细胞减少、腹

泻、恶心呕吐、肝肾损伤、周围神经毒性、脱发、过敏等。其中,观察组患者的周围神经毒性发生率显著高于对照组($P<0.05$);2组患者的其他不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表6。

3 讨论

当前,我国胃癌的发病率和病死率依然很高,且不断趋于年轻化^[9]。因该病早期症状轻微,故难以得到患者的足够重视,待症状明显时多已进入中晚期,甚至出现远处器官转移^[10-11]。中晚期胃癌在确诊时多已无法进行手术切除,一般只能采取姑息性化疗^[12]。化疗可有效延长中晚期胃癌患者的生存时间,提高其生存质量^[13]。氟尿嘧啶、铂类与紫杉醇类药物是晚期胃癌主要的化疗药物,其中奥沙利铂是第3代铂类药物,相对于顺铂、洛铂具有更高的有效性和安全性;而替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,对胃癌的疗效好且不良反应少,因此奥沙利铂联合替吉奥是一种临床常用的晚期胃癌治疗方案^[14]。相对于紫杉醇,白蛋白结合型紫杉醇可更有效渗透到肿瘤组织,发挥更强的抗肿瘤效应^[15],在晚期胃癌的一线或二线治疗中均有应用^[16-18]。有研究表明,白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胃癌,患者的mPFS和mOS分别为9.3个月和14.6个月,ORR达58.9%,疾病控制率达87.7%^[17];而白蛋白结合型紫杉醇单药二线治疗晚期胃癌,患者的mPFS和mOS分别为4.8个月和10.4个月,ORR为24.3%,疾病控制率为59.5%,也取得了不错的效果^[18]。基于此,本研究以奥沙利铂联合替吉奥为对照治疗方案,考察了白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期不可手术切除胃癌的临床疗效和安全性,以期临床用药提供参考。

本研究主要通过3个时间段来观察白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂的临床疗效和安全性。第1个时间段

表5 2组患者生活质量QLQ-CCC评分比较($\bar{x} \pm s, n=45$)

组别	躯体维度			心理维度			社会维度			其他维度			QLQ-CCC总分		
	化疗前	化疗中	化疗后	化疗前	化疗中	化疗后	化疗前	化疗中	化疗后	化疗前	化疗中	化疗后	化疗前	化疗中	化疗后
对照组	64.78±7.21	61.91±6.98	63.87±6.81	27.18±4.21	27.87±3.09	28.79±4.01	23.76±4.21	22.89±3.19	23.55±3.84	11.62±2.87	11.72±2.14	11.19±3.01	128.67±12.78	126.72±13.01	129.77±11.81
观察组	65.89±8.10 ^a	62.19±7.81 ^a	68.88±8.19 ^a	28.19±3.11	27.21±4.01	29.18±4.54	24.87±4.41	24.71±3.12	24.89±4.15	12.76±2.26	11.28±3.15	13.01±3.81	126.78±11.01	128.81±12.12	132.81±11.81

a:与同组化疗后比较, $P<0.05$;b:与化疗后对照组比较, $P<0.05$

表6 2组患者不良反应发生情况比较($n=45$)

组别	白细胞减少						腹泻						恶心呕吐						肝肾损伤					
	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
对照组	9	10	7	2	0	62.22	1	0	1	0	0	4.44	2	1	0	0	0	6.67	2	2	1	0	0	11.11
观察组	10	8	8	1	0	60.00	4	1	1	1	0	15.56	4	2	0	1	0	15.56	2	3	2	0	0	15.56
组别	周围神经毒性						脱发						过敏						骨髓抑制					
	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	5级/例	发生率/%
对照组	5	1	0	0	0	13.33	2	2	0	0	0	8.89	1	1	0	0	0	4.44	2	1	0	0	0	6.67
观察组	6	5	4	0	0	33.33 ^a	2	3	1	0	0	13.33	2	1	1	0	0	8.89	2	2	1	0	0	11.11

a:与对照组比较, $P<0.05$

为化疗2个周期后,观察组的ORR为60.00%,显著高于对照组的37.78% ($P < 0.05$)。第2个时间段为化疗完成后,观察组的ORR为55.56%,显著高于对照组的31.11% ($P < 0.05$);同时,观察组患者的肿瘤标志物表达水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。第3个时间段为随访结束后,观察组患者的mPFS为8.78(95%CI为6.94~11.01)个月,mOS为13.02(95%CI为12.78~15.62)个月,均显著长于对照组 ($P < 0.05$)。在生活质量方面,观察组患者化疗后的躯体维度评分显著高于对照组 ($P < 0.05$),表明在一定程度上,观察组治疗方案较对照组方案更能缓解胃癌患者的躯体痛苦。在安全性方面,除周围神经毒性外,观察组和对照组之间无明显差异,提示观察组治疗方案整体安全性较好。而神经毒性也是紫杉醇类药物的普遍不良反应,患者难以忍受时可在医生指导下使用塞来昔布、双氯芬酸钠等非甾体抗炎药缓解炎症状态,也可口服相关神经营养药物予以改善。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌具有良好的疗效和安全性,可在一定程度上缓解患者躯体痛苦,延长患者生存时间。但是,本研究也存在一定的局限性,如研究样本量较小、随访时间较短等,有待后续研究继续完善。

参考文献

[1] MIRANDA-FILHO A, BRAY F, CHARVAT H, et al. The world cancer patient population (WCPP): an updated standard for international comparisons of population-based survival[J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 69: 101802.

[2] MAZZEI M A, BAGNACCI G, GENTILI F, et al. Gastric cancer maximum tumour diameter reduction rate at CT examination as a radiological index for predicting histopathological regression after neoadjuvant treatment: a multicentre GIRCG study[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 1794524.

[3] EINAMA T, ABE H, SHICHI S, et al. Long-term survival and prognosis associated with conversion surgery in patients with metastatic gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(2): 163-166.

[4] 张峻霄, 胡春燕, 楚光华, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类对晚期妇科肿瘤患者的疗效及并发症分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(10): 118-120.

[5] 安红娟. 鸦胆子油联合奥沙利铂、替吉奥对Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者血清肿瘤标志物水平及生存质量的影响[J]. *包头医学*, 2021, 45(3): 42-43.

[6] TAKAHARI D, CHIN K, ISHIZUKA N, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(6): 1238-1246.

[7] FIZAZI K, TRAN N, FEIN L, et al. Abiraterone acetate

plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 686-700.

[8] 罗健, 孙燕, 周生余. 中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表的编制[J]. *中华肿瘤杂志*, 1997, 19(6): 437-441.

[9] 徐惠绵, 王鑫. 我国胃癌诊治临床研究现状与展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(2): 109-114.

[10] CHANG C J, TU Y K, CHEN P C, et al. Talc exposure and risk of stomach cancer: systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies[J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(4): 781-792.

[11] 黄万中, 刘燕文, 郑薇, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌术后复发的临床效果研究[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(4): 397-400, 405.

[12] 孙折玉, 徐燕, 梁妍娇, 等. 替吉奥联合阿帕替尼对化疗失败晚期胃癌患者的临床疗效分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(9): 1033-1036.

[13] TANAHASHI T, YOSHIDA K, YAMAGUCHI K. Current status and future perspective of the chemotherapy for gastric cancer[J]. *Jpn J Gastro Enterol*, 2018, 115(6): 500-506.

[14] 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.

[15] YAMADA D, KOBAYASHI S, TAKAHASHI H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy versus gemcitabine and nanoparticle albumin-bound paclitaxel combination therapy as neoadjuvant chemotherapy for resectable/borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC-GS/GA-rP2, CSGO-HBP-015)[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 568.

[16] 龚继芳, 李洁, 李燕, 等. 纳米白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥胶囊二线治疗进展期胃癌的效果[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 48-53[2022-05-18]. <http://www.jmcm2018.com/cn/y2018/v4/i1/48>.

[17] HE M M, WANG F, JIN Y, et al. Phase II clinical trial of S-1 plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in untreated patients with metastatic gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3575-3582.

[18] FUKUCHI M, MOCHIKI E, ISHIGURO T, et al. Efficacy of nab-paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(12): 6699-6703.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-06-10)

(编辑:胡晓霖)