

吉西他滨序贯多西他赛用于复发尤文肉瘤、骨肉瘤、不可切除或局部复发的软骨肉瘤 II 期研究：肉瘤研究联盟协作组研究 003 结果

ELIZABETH FOX,^{a,f} SHREYASKUMAR PATEL,^b J. KYLE WATHEN,^b SCOTT SCHUETZE,^c SANT CHAWLA,^d DAVID HARMON,^e DENISE REINKE,^c RASHMI CHUGH,^c ROBERT S. BENJAMIN,^b LEE J. HELMAN^f

^aThe Children's Hospital of Philadelphia, Division of Oncology, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ^bMD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ^cUniversity of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ^dSarcoma Oncology Center, Los Angeles, California, USA; ^eMassachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ^fNational Cancer Institute, Center for Cancer Research, Bethesda, Maryland, USA

To access the full Clinical Trial Report, including disclosures, see: <http://bit.ly/wmnLsJ>

摘要

背景. 吉西他滨与多西他赛对癌症患者有广谱的临床疗效。肉瘤研究联盟协作组在复发的尤文肉瘤 (EWS)、骨肉瘤 (OS)、不可切除或复发的软骨肉瘤成人和儿童患者中开展了吉西他滨联合多西他赛的 II 期试验。主要目的为通过实体瘤疗效评估标准 (RECIST) 确定客观缓解率。

方法. 吉西他滨 (675 mg/m², 静脉滴注 90 分钟以上, 第 1 和 8 天) 联合多西他赛 (75 mg/m², 静脉滴注 1 小时以上, 第 8 天) 每 21 天给药 1 次。全部患者均同时接受非格司亭或乙二醇化非格司亭。利用贝叶斯公式来确定各个亚型达到目标缓解率的概率——EWS 和 OS 为 0.35, 软骨肉瘤为 0.20。如果达到目标缓解率的概率 < 0.05, 则认为联合方案无效。毒性反应根据不良事件通用术语标准 (CTCAE) 3.0 版来分级。

结果. 53 例合格患者入组 3 个亚型组: OS (n=14)、EWS (n=14)、软骨肉瘤 (n=25)。毒性反应包括中性粒细胞减少、血小板减少、乏力、呼吸困难、支气管痉挛、水肿、神经病变以及肝功能异常。第 1 个周期有 8 例患者、其后周期有 16 例患者因毒性反应而需要剂量调整。7 例患者因毒性反应而撤出治疗。未观察到完全缓解。OS (n=1)、EWS (n=2) 和软骨肉瘤 (n=2) 组均有患者达到部分缓解。

结论. 吉西他滨联合多西他赛在 < 5% 的 OS 患者、5.6% 的 EWS 患者中达到目标缓解率的概率为 35%; 14% 软骨肉瘤患者中达到目标缓解率的概率为 20%。

讨论. 贝叶斯公式能够评估各个亚型在分别进行缓解率评估后预测达到目标缓解率的概率。通过多角度来看这些数据, 在考量达到目标缓解率的概率以及入组率之后即能发现本研究设计方案阻碍了研究的继续开展。因为这一设计方案并未设定判断治疗为“有效”的规则, 所以并不适合与标准的分 2 阶段进行的 II 期试验设计直接比较。关闭 EWS 和软骨肉瘤亚组的决定, 某种程度上是基于入组缓慢, 另外达到目标缓解率的概率较低也支持这一决定。入组率而不是统计设计, 对试验周期有显著影响。

严重不良事件

名称	等级	归因分析
感染 / 蜂窝组织炎	3	不相关
感染 / 蜂窝组织炎	3	很可能相关
局限性肺炎	3	有可能相关
疼痛 / 背部疼痛	3	不相关
肌炎 / 放射记忆反应	3	很可能相关
贫血且需要住院治疗	3	有可能相关
疾病进展 / 死亡	5	不相关
心包积液	3	很可能相关
心包填塞	3	不相关
感染 / 肺炎	3	不相关
进行性疾病	4	不相关
咯血	3	不相关
局限性肺炎 / 肺炎	3	有可能相关

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00073983
Sponsor(s): Sarcoma Alliance Through Collaboration

Principal Investigator(s): Elizabeth Fox, M.D.
IRB Approved: Yes

Correspondence: Elizabeth Fox, M.D., The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Oncology, 3501 Civic Center Boulevard, CTRB-4016, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Telephone: 267-425-3010; Fax: 267-425-0113; e-mail: foxe@email.chop.edu; first published online in *The Oncologist Express* on February 23, 2012. ©AlphaMed Press 1083-7159/2012/\$20.00/0 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0265>