

【临床研究】

能耐受。替吉奥作为氟尿嘧啶新一代的衍生物,不仅可以延长血液和肿瘤组织中氟尿嘧啶的药效时间,增加抗肿瘤疗效,而且还降低了胃肠道等不良反应^[1-2],在胃癌患者中具有良好疗效^[3-4]。相关研究表明,环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)在胃癌中的表达增强^[5],COX-2 抑制剂的过度

表达与胃癌的发生、发展关系密切^[6-7]。塞来昔布是 COX-2 抑制剂,目前国内外流行病学、实验和临床研究表明,塞来昔布可预防和抑制肿瘤,已在多种肿瘤预防和治疗中发挥作用^[8-9]。本研究观察了替吉奥联合塞来昔布治疗晚期胃癌患者的疗效,以期为胃癌临床治疗提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新乡医学院第一附属医院肿瘤科 2011 年 2 月至 2013 年 2 月收治的晚期胃癌行化学治疗患者 93 例,男 57 例,女 36 例;年龄 32 ~ 77 岁,中位年龄 57.3 岁;病理分型:腺癌 78 例,黏液腺癌 9 例,印戒细胞癌 6 例;临床分期Ⅲ期 49 例,Ⅳ期 44 例。以入院先后编为 1 ~ 93 号,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组 48 例,男 29 例,女 19 例,年龄、身高、体质量、体表面积、Karnofsky 功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分中位数分别为 57.6 岁、168 cm、63.9 kg、1.71 m² 和 80;腺癌 40 例,黏液腺癌 5 例,印戒细胞癌 3 例;临床分期Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 23 例。对照组 45 例,男 28 例,女 17 例,年龄、身高、体质量、体表面积、KPS 评分中位数分别为 57.7 岁、170 cm、65.7 kg、1.70 m² 和 80;腺癌 38 例,黏液腺癌 4 例,印戒细胞癌 3 例;临床分期Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 21 例。2 组患者在性别、年龄、身高、体质量、体表面积、KPS 评分、病理类型、临床分期等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。入组标准:(1)组织学确诊的晚期胃癌,如既往接受过化学治疗(非含替吉奥方案),目前肿瘤进展或复发,上次化学治疗距今至少 3 个月;(2)KPS 评分 ≥ 70 ;(3)预计生存期 > 3 个月;(4)治疗前检查血常规、肝肾功能、心电图等基本正常,并进行上消化道造影、上腹部 CT、胸部 CT 等检查;(5)未合并严重的心、肝、肾、糖尿病、高血压等疾病;(6)自愿参加本次临床研究并签署知情同意书。排除标准:(1)出现某些严重不良事件(美国国家癌症研究所毒性反应分级)经辅助用药不能有效缓解;(2)不愿继续参加临床试验,自动退出者;(3)治疗过程中出现病情恶化或发生某些严重合并症等,不适宜继续接受试验者;(4)因病情需要暂停化学治疗和(或)转为其他治疗、连续化学治疗未完成 2 个周期者;(5)因心理、社会、家庭、经济或地理区域等原因不能按要求用药及完成表格填写者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组患者给予替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字

H20100135)联合塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20080058, J20120062)治疗,替吉奥剂量根据体表面积计算,体表面积 $< 1.25\text{ m}^2$ 者,每次 40 mg,每日 2 次;体表面积 $1.25 \sim 1.50\text{ m}^2$ 者,每次 50 mg,每日 2 次;体表面积 $> 1.50\text{ m}^2$ 者,每次 60 mg,每日 2 次,均为早、晚餐后口服,连续给药 28 d,休息 14 d 为 1 个治疗周期。塞来昔布胶囊剂量为每次 100 mg,每日 2 次,口服,化学治疗第 1 天开始早、晚餐后服用,至少随替吉奥服用 2 个治疗周期^[11]。对照组患者给予替吉奥胶囊治疗,用法同观察组,2 组患者在辅助治疗方面类同。治疗 2 个周期后复查上消化道造影、胸部及上腹部 CT,如未发现复发转移迹象或明显不良反应,按原方案治疗,化学治疗 2 个周期末(塞来昔布持续服用中),进行治疗后各项指标检测。

1.2.2 检测指标 抽取早晨空腹静脉血,离心后留取血清,通过上海超研生物科技有限公司生产的人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)检测试剂盒,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测患者治疗前后血清中分泌型 VEGF 水平,并应用流式细胞仪[SE1000/SE1200 Stratedigm, 普瑞麦迪(北京)实验室技术有限公司]检测治疗前后血清中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平以了解免疫功能变化。

1.2.3 临床受益标准 (1)镇痛药用量减少 $\geq 50\%$;(2)疼痛强度减轻 $\geq 50\%$;(3)KPS 评分 ≥ 20 ;(4)体质量增加 $\geq 7\%$,非体液滞留。具有以上 1 项指标改善,持续 4 周以上,且无 1 项指标恶化者,均评为临床受益病例^[10]。

1.2.4 疗效评价 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行疗效评价:(1)完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶和非目标病灶均消失;(2)部分缓解(partial response, PR):基线病灶长径综合缩小 $\geq 30\%$;(3)疾病稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD;(4)疾病进展(progression disease, PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR) = $(CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$;疾病控制率(disease control rate, DCR) = $(PR + CR + SD) / (CR + PR + SD + PD) \times 100\%$ 。毒性反应按 NCI 毒性反应分级进行评价。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验和方差分析,计数资料采用 χ^2 检验和非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 93 例患者均至少完成 2 个周期化学治疗, 观察组 48 例患者中, 无 CR 患者, PR 患者 14 例 (29.2%), SD 患者 25 例 (52.1%), PD 患者 9 例 (18.7%), ORR 为 22.9%, DCR 为 81.3%。对照组 45 例患者中, 无 CR 患者, PR 患者 12 例 (26.7%), SD 患者 19 例 (42.2%), PD 患者 14 例 (31.1%), ORR 为 26.7%, DCR 为 68.9%。观察组患者 ORR 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组患者 DCR 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者不良反应发生率比较

Tab. 1 Comparison of adverse reaction rate between the two groups

不良反应	对照组 (n = 45)				观察组 (n = 48)				例 (%)
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
白细胞减少	5 (11.1)	4 (8.9)	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (8.3)	5 (10.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	
血小板减少	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
血红蛋白减少	3 (6.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
恶心和呕吐	2 (4.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
腹泻	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
乏力	4 (8.8)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
色素沉着	3 (6.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
皮疹	3 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

2.2 2 组患者血清 VEGF 水平比较 观察组患者治疗前、后血清 VEGF 水平分别为 (271.1 ± 90.2) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (214.6 ± 74.9) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组患者治疗前、后血清 VEGF 水平分别为 (269.8 ± 88.7) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (255.1 ± 79.5) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。对照组患者治疗前、后血清 VEGF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后血清 VEGF 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗前血清 VEGF 水平比较差异无统计学意义 ($P >$

2.2 临床受益评价 2 组患者均完成 2 个周期化学治疗后评价临床受益, 观察组 48 例中 40 例受益, 8 例未受益, 临床受益率为 83.3%; 对照组 45 例患者中 25 例受益, 20 例未受益, 临床受益率为 55.6%。观察组患者临床受益率显著高于对照组 ($P < 0.01$)。

2.3 不良反应 结果见表 1。2 组患者最常见不良反应为骨髓抑制、恶心和呕吐、腹泻、乏力、色素沉着及皮疹等, 无 1 例因严重不良反应而停药。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

0.05), 观察组患者治疗后血清 VEGF 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 2 组患者免疫功能的变化 结果见表 2。2 组患者化学治疗后 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均较化学治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者 CD3^+ 、 CD4^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 治疗后 CD8^+ 水平 2 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后淋巴细胞表型比较

Tab. 2 Comparison of lymphocytes phenotype between the two groups before and after treatment

组别	n	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照组	45				
化学治疗前		51.27 ± 12.61	31.64 ± 9.12	25.33 ± 8.49	1.08 ± 0.74
2 个周期化学治疗后		63.05 ± 14.73 ^a	40.42 ± 11.29 ^a	25.42 ± 9.34	1.74 ± 1.12 ^a
观察组	48				
化学治疗前		52.38 ± 11.34	30.41 ± 8.22	24.19 ± 7.62	1.13 ± 0.87
2 个周期化学治疗后		74.16 ± 17.42 ^{ab}	49.37 ± 12.51 ^{ab}	25.46 ± 9.28	2.53 ± 1.45 ^{ab}

注: 与化学治疗前比较^a $P < 0.05$; 与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

我国胃癌的发病率位于世界第 2 位, 并且胃癌患者就诊时大多已处于中、晚期, 预后很差。由于胃癌是全身化学治疗相对敏感的肿瘤, 所以化学治疗是胃癌治疗的主要手段之一。但迄今为止, 对于晚期胃癌化学治疗尚缺乏标准的方案, 如何选择高效

低毒的治疗方案成为研究的热点。目前日本有超过 80% 的晚期胃癌患者使用替吉奥治疗, 总反应率为 44.6%, 中位生存期为 224 d, 1 a 生存率为 37%^[3]。有研究显示, 接受标准 D2 根治术的 1 059 例 II 或 III 期胃癌患者, 随机分为替吉奥组和单纯手术组, 替吉奥组 5 a 总生存率和无复发生存率分别为 71.7% 和 65.4%, 单纯手术组则为 61.1% ($HR = 0.67$) 和

53.1% ($HR=0.65$)^[12]。以上研究均肯定了替吉奥在化学治疗中的地位。国内相关研究同样显示替吉奥治疗晚期胃癌不但疗效较好,且不良反应发生率较低^[4,13]。塞来昔布是 COX-2 抑制剂,目前国内外的流行病学、实验和临床研究表明,塞来昔布具有预防和抑制胃癌细胞增殖的作用^[14-15]。研究还发现,塞来昔布不仅能抑制胃癌细胞增殖、新生血管生成,诱导细胞凋亡,而且能增加化学治疗药物疗效,是潜在的化学治疗增敏剂^[16-17]。但对塞来昔布治疗胃癌方面的研究多限于基础研究,临床研究则鲜有报道。本组资料显示,应用塞来昔布联合替吉奥治疗在 DCR、临床受益率均显著高于单用替吉奥,而不良反应发生率比较差异无统计学意义。

Wu 等^[18]研究发现,塞来昔布能减少裸鼠移植瘤的微血管密度,并且能抑制 VEGF 和成纤维细胞生长因子-1 的表达,且微血管密度与移植瘤体积呈正相关,提示塞来昔布可抑制肿瘤新生血管的生成,为其在恶性肿瘤的临床应用提供了理论基础。Leung 等^[19]研究也发现,塞来昔布通过降低 VEGF 的表达而抑制肿瘤新生血管的生成,同时不排除可以降低免疫逃避。本研究中,观察组患者治疗后血清 VEGF 水平显著低于治疗前,且观察组治疗后血清 VEGF 水平明显低于对照组治疗后。与上述研究结果一致。

本研究结果显示,观察组与对照组患者化学治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均较化学治疗前升高,差异有统计学意义;化学治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 较对照组显著升高,差异有统计学意义,提示塞来昔布可以增强患者免疫功能。

综上所述,塞来昔布联合替吉奥与单药替吉奥治疗晚期胃癌患者比较,其近期 DCR、临床受益等方面得到改善,且不良反应较轻,耐受性较好,远期疗效有待进一步验证。因本研究样本量少,观察时间较短,有待大样本、多中心合作进行进一步探讨。

参考文献:

[1] Shirasaka T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): its clinical usefulness and future vistas[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(1): 2-15.

[2] 吴军, 沈丰, 曹银辉, 等. 替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌的临床疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(2): 163-165.

[3] Shirasaka T, Tsukuda M, Inuyama Y, et al. New oral anticancer drug, TS-1 (S-1): from bench to clinic[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2001, 28(6): 855-864.

[4] 孙宝信, 白璐, 李青山, 等. 替吉奥联合奥沙利铂与 FOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的疗效对比[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14): 3306-3308.

[5] Chen Z, Liu M, Liu X, et al. COX-2 regulates E-cadherin expression through the NF- κ B/Snail signaling pathway in gastric cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1): 93-100.

[6] Okano H, Shinohara H, Miyamoto A, et al. Concomitant overexpression of cyclooxygenase-2 in HER-2-positive on Smad4-reduced human gastric carcinomas is associated with a poor patient outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6938-6945.

[7] Da M X, Wu X T, Wang J, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C correlates with lymphangiogenesis and lymphatic invasion in human gastric cancer[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(1): 92-99.

[8] 马骏, 霍介格. 塞来昔布抗肿瘤作用研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(5): 1059-1061.

[9] 陈锦, 孙彭利. 塞来昔布诱导人肝癌细胞株 QGY-7701 凋亡的研究[J]. *新乡医学院学报*, 2011, 28(2): 161-164.

[10] Burris H A 3rd, Moore M J, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6): 2403-2413.

[11] 任会学, 毛进隆. 昔布类药物的心血管副作用研究综述[J]. *化工中间体*, 2006(1): 1-5.

[12] Bang Y J, Kim Y W, Yang H K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315-321.

[13] 孙冬生, 李海洋, 王刚, 等. 替吉奥治疗老年胃癌患者的临床疗效[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(1): 24-26.

[14] Wu C Y, Wu M S, Kuo K N, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2952-2957.

[15] Tian W, Zhao Y, Liu S, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2010, 19(4): 288-298.

[16] 朱风尚, 陈锡美, 王毅军, 等. 特异性环氧合酶抑制剂和抗癌药联用对胃癌细胞增殖的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(3): 186-188.

[17] 崔京远, 马红, 李梅, 等. 塞来昔布联合顺铂对 SGC-7901 人胃癌细胞凋亡及 Bcl-2 表达的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(6): 466-468.

[18] Wu Y L, Fu S L, Zhang Y P, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress angiogenesis and growth of gastric cancer xenografts[J]. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59(Suppl 2): S289-S292.

[19] Leung W K, To K F, Go M Y, et al. Cyclooxygenase-2 upregulates vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in human gastric carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(5): 1317-1322.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)