

本文引用:寇卫政,杨留中,褚秀峰,等.替吉奥联合塞来昔布治疗晚期胃癌疗效观察[J].新乡医学院学报,2015,32(4):336-339.

【临床研究】

替吉奥联合塞来昔布治疗晚期胃癌疗效观察

寇卫政, 杨留中, 褚秀峰, 李小瑞, 苗战会, 路平
(新乡医学院第一附属医院肿瘤科, 河南 卫辉 453100)

摘要: **目的** 评价替吉奥联合塞来昔布治疗晚期胃癌的疗效、不良反应, 以及其对血管内皮生长因子(VEGF)和免疫功能的影响。**方法** 93例晚期胃癌患者随机分为2组, 观察组48例接受替吉奥联合塞来昔布治疗, 对照组45例接受单药替吉奥治疗。比较2组患者疗效、不良反应、VEGF水平及免疫功能。**结果** 观察组和对照组患者治疗有效率分别为29.2%和26.7%, 2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者疾病控制率(81.3%)显著高于对照组(68.9%) ($P < 0.05$)。观察组患者临床受益率(83.3%)显著高于对照组(55.6%) ($P < 0.05$)。2组患者常见不良反应为骨髓抑制、恶心和呕吐、腹泻、乏力、色素沉着、皮疹等, 多为I~II级, 不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者化学治疗后VEGF水平治疗前和对照组治疗后($P < 0.05$)。2组患者化学治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较化学治疗前显著升高($P < 0.05$), 且化学治疗后观察组患者显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 替吉奥联合塞来昔布治疗晚期胃癌安全、有效, 并可改善患者机体免疫功能, 且患者耐受性良好。

关键词: 晚期胃癌; 替吉奥; 塞来昔布

中图分类号: R735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0336-04

Therapeutic effect of tegafur, gimeracil and oteracil capsule combined with celecoxib on patients with advanced gastric cancer

KOU Wei-zheng, YANG Liu-zhong, CHU Xiu-feng, LI Xiao-rui, MIAO Zhan-hui, LU Ping
(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect, adverse reaction, the influence on vascular endothelial growth factor(VEGF) and immune function of tegafur, gimeracil and oteracil(S1) capsule combined with celecoxib in the treatment on patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 93 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into two groups, 48 cases in observation group were given S1 capsule combined with celecoxib, and 45 patients in control group were given single S1 capsule. The therapeutic effect, adverse reaction, the VEGF level and immune function of the two groups were compared. **Results** The response rate of the observation group and the control group was 29.2% and 26.7%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The disease control rate in observation group(81.3%) was significantly higher than that in control group(68.9%) ($P < 0.05$). Clinical benefit rate in observation group(83.3%) was statistically higher than that in control group(55.6%) ($P < 0.05$). The major common adverse reactions were myelosuppression, nausea and vomiting, diarrhea, fatigue, pigmentation, skin rash. These adverse reactions were mostly ranked as I - II level of adverse reaction, and there was no significant difference of the adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). The VEGF level of study group after treatment was significantly reduced ($P < 0.05$), and the VEGF level of study group was significantly lower than that of control group after treatment ($P < 0.05$). CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels were significantly increased after treatment in the two groups ($P < 0.05$), which were significantly higher in the observation group compared with those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** S1 capsule combined with celecoxib treatment on patients with advanced gastric cancer is safe and effective, which can both improve immune function and retain favorable tolerance.

Key words: advanced gastric cancer; tegafur, gimeracil and oteracil; celecoxib

胃癌是我国发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一, 目前转移性或局部晚期胃癌患者的化学治疗首选2类细胞毒药物联合方案, 但部分患者不

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

DOI: 10.7683/xyxyxb.2015.04.013

收稿日期: 2014-05-19

作者简介: 寇卫政(1978-), 男, 河南延津人, 硕士, 主治医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤及肿瘤微创治疗的研究。

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

例(%)

不良反应	对照组(n=45)				观察组(n=48)			
	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)

2.4 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 $(271.1 \pm 90.2) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(214.6 \pm 74.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,对照组患者治疗前、后血清 VEGF 水平分别为 $(269.8 \pm 88.7) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(255.1 \pm 79.5) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。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

($\bar{x} \pm s$)

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224d,1a生存率为37%^[3]。有研究显示,接受标准D2根治术的1059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5a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.