

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.014

卡培他滨辅助化疗治疗老年晚期胃癌 50 例疗效评价

陈华敏, 吴煌福[△], 黄光钺

(海南医学院第二附属医院肿瘤外科, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨老年晚期胃癌应用卡培他滨辅助化疗(简称化疗)的效果,并探讨其主要作用机制。方法 选择医院 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的老年晚期胃癌患者 96 例,按随机数字表法分为对照组 46 例和观察组 50 例。对照组患者采用紫杉醇+顺铂化疗方案,观察组患者采用紫杉醇+顺铂+卡培他滨化疗方案。结果 治疗后,观察组患者白细胞介素 1 β 为 (14.26 ± 4.25) ng/L、肿瘤坏死因子- α 为 (15.55 ± 3.18) ng/L,明显高于对照组的 (11.28 ± 3.26) ng/L 和 (12.63 ± 3.74) ng/L;癌胚抗原为 (5.24 ± 2.10) ng/L、细胞角蛋白 19 片段为 (2.25 ± 0.58) ng/mL、糖类蛋白(CA)72-4 为 (5.24 ± 1.62) ng/mL, CA19-9 为 (35.14 ± 5.76) U/mL,均明显低于对照组的 (6.21 ± 2.58) ng/L, (2.97 ± 0.61) ng/mL, (6.19 ± 1.72) ng/mL, (39.28 ± 6.14) U/mL ($P < 0.05$);观察组短期疗效为 58.00%,远期生存率为 60.00%,明显高于对照组的 28.26% 和 26.09% ($P < 0.05$)。结论 卡培他滨辅助化疗可有效提高老年晚期胃癌患者的短期有效率及远期生存率,可降低免疫抑制反应,临床应用效果较优。

关键词:卡培他滨;辅助化疗;晚期胃癌;机制

中图分类号:R969.4;R979.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0044-03

Clinical Evaluation on Capecitabine Adjuvant Chemotherapy for Treating 50 Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer

Chen Huamin, Wu Huangfu, Huang Guangyue

(Department of Oncological Surgery, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of capecitabine adjuvant chemotherapy for treating elderly patients with advanced gastric cancer and its mechanism of action. **Methods** Totally 96 elderly patients with advanced gastric cancer admitted to our hospital from June 2015 to June 2017 were selected and randomly divided into the control group(46 cases) and the observation group(50 cases). The patients in the control group were treated with paclitaxel + cisplatin chemotherapy, while the observation group was treated with paclitaxel + cisplatin + capecitabine chemotherapy. **Results** After treatment, the IL-1 β [(14.26 ± 4.25) ng/L] and TNF- α [(15.55 ± 3.18) ng/L] in the observation group was significantly higher than (11.28 ± 3.26) ng/L, (12.63 ± 3.74) ng/L in the control group. The CEA [(5.24 ± 2.10) ng/L], CYFRA21-1 [(2.25 ± 0.58) ng/mL], CA72-4 [(5.24 ± 1.62) ng/mL], CA19-9 [(35.14 ± 5.76) U/mL] in the observation group were significantly lower than (6.21 ± 2.58) ng/L, (2.97 ± 0.61) ng/mL, (6.19 ± 1.72) ng/mL, (39.28 ± 6.14) U/mL in the control group ($P < 0.05$). The short-term effective rate and the long-term survival rate in the observation group were 58.00% and 60.00%, respectively, which were significantly higher than 28.26% and 26.09% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Capecitabine adjuvant chemotherapy can effectively improve the short-term efficiency and long-term survival rate of the elderly patients with advanced gastric cancer, and reduce the immunosuppressive reaction, the clinical application is better.

Key words: capecitabine; adjuvant chemotherapy; advanced gastric cancer; mechanism

老年胃癌患者因其年龄大、体质弱、基础疾病较多,以及机体各项功能指标均处于衰退状态等原因,在治疗上易出现手术率低、预后不良等问题,故化学治疗(简称化疗)是老年胃癌患者主要治疗手段^[1]。目前,胃癌治疗缺少系统固定的化疗方案,紫杉醇联合顺铂治疗方案应用率较高,在老年晚期胃癌的治疗中具有一定应用效果,但患者生存期较短,故探寻更有效的化疗方案至关重要^[2]。卡培他滨为口服 5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物,具有一定的细胞毒活性^[3],近年来常应用于紫杉醇类化疗方案收效甚微的晚期

原发性或转移性恶性肿瘤的进一步治疗。本研究中探讨了卡培他滨辅助化疗治疗老年晚期胃癌的效果及其作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为晚期胃癌;已接受 X 线钡餐、纤维胃镜、腹部超声、CT 等相关影像学检查,结合病理结果确诊;本研究符合医学实验伦理学原则,患者均自愿参与调查研究并签署知情同意书;所有资料均非公开,保证了患者隐私。

第一作者:陈华敏(1980-),男,大学本科,主治医师,研究方向为胃肠及乳腺疾病的诊治,(电话)0898-66809130。

[△]通信作者:吴煌福(1963-),男,硕士研究生,主任医师,研究方向为肿瘤外科学,(电子信箱)wuhuangfu1103@163.com。

排除标准:治疗期间因疾病突然恶化而放弃化疗;化疗禁忌证;合并严重肝、肾功能损害;活动性感染;临床资料不完善;配合度较差。

病例选择与分组:选择我院2015年6月至2017年6月收治的老年晚期胃癌患者96例,按随机数字表法

分为对照组46例和观察组50例。对照组患者中,有吸烟史21例;临床分期Ⅲ期39例,Ⅳ期7例。观察组患者中,有吸烟史25例;临床分期Ⅲ期41例,Ⅳ期9例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质量指数(kg/m^2)		病理分型(例)	
		范围	均值($\bar{X} \pm s$)		范围	均值($\bar{X} \pm s$)	低分化腺癌	高分化腺癌
对照组($n=46$)	33/13	61~74	66.29 $\pm$ 4.38	2.36 $\pm$ 4.58	18~24	22.62 $\pm$ 1.47	36	10
观察组($n=50$)	36/14	63~75	66.04 $\pm$ 3.96	2.51 $\pm$ 3.57	19~23	22.43 $\pm$ 1.51	38	12
t/χ^2 值	0.00	0.29		1.17		0.41		0.06
P	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05

1.2 方法

两组患者均同时接受相关治疗。对照组患者采用紫杉醇+顺铂的化疗方案:治疗第1日给予静脉滴注紫杉醇注射液(上海新亚药业有限公司,国药准字H20113538,规格为每支5 mL:30 mg)65~75 mg/m^2 ,第2日静脉滴注注射用顺铂(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字H20046375,规格为每支10 mg),15~20 mg/m^2 ,每日1次,连用4 d。观察组患者在对照组治疗基础上加用卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格为每片0.5 g)口服,每日剂量为1 000 mg/m^2 ,分早晚2次口服,连续服用14 d。两组患者均以21 d为1个疗程,连续4个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察两组患者治疗前后血清免疫指标、血清肿瘤标志物及远期生存率。血清免疫指标包括白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-10与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。血清肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段

(CYFRA21-1)、糖类蛋白(CA)72-4与CA19-9。于空腹6~8 h状态下采集清晨静脉血约5 mL,立即送检进行血清免疫指标检验;肿瘤标志物可根据个体不同情况及医师要求,采用酶联免疫吸附法或化学发光免疫测定法检验患者的血液、尿液或腹腔积液。

采用美国癌症研究中心制订的实体瘤疗效评定标准进行近期疗效判定^[4]。完全缓解(CR):所有病灶消失、肿瘤标志物水平正常;部分缓解(PR):肿瘤标志物有明显改善、病灶面积缩小;疾病进展(PD):出现1个或多个新病灶或病灶面积扩大;疾病稳定(SD):肿瘤标志物或病灶高于正常范围且持续存在。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表2 两组患者血清免疫指标变化比较($\bar{X} \pm s$,ng/L)

组别	IL-1 β		IL-10		TNF- α	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组($n=46$)	18.50 $\pm$ 4.11	11.28 $\pm$ 3.26	15.29 $\pm$ 4.26	14.86 $\pm$ 4.09	19.94 $\pm$ 5.37	12.63 $\pm$ 3.74
观察组($n=50$)	18.29 $\pm$ 4.27	14.26 $\pm$ 4.25	15.31 $\pm$ 3.84	14.96 $\pm$ 4.21	19.88 $\pm$ 5.24	15.55 $\pm$ 3.18
t 值	0.25	3.87	0.02	0.12	0.06	4.10
P	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表3 两组患者血清肿瘤标志物变化比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CEA(ng/L)		CYFRA21-1(ng/mL)		CA72-4(ng/mL)		CA19-9(U/mL)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
对照组($n=46$)	9.32 $\pm$ 3.24	6.21 $\pm$ 2.58	4.80 $\pm$ 1.66	2.97 $\pm$ 0.61	9.69 $\pm$ 3.62	6.19 $\pm$ 1.72	49.12 $\pm$ 9.85	39.28 $\pm$ 6.14
观察组($n=50$)	9.20 $\pm$ 3.12	5.24 $\pm$ 2.10	4.84 $\pm$ 1.72	2.25 $\pm$ 0.58	9.88 $\pm$ 3.74	5.24 $\pm$ 1.62	48.99 $\pm$ 9.96	35.14 $\pm$ 5.76
t 值	0.18	2.01	0.12	5.91	0.25	2.78	0.06	3.40
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	短期疗效				总有效	远期生存率
	CR	PR	PD	SD		
对照组(n=46)	5(10.87)	8(17.39)	21(45.65)	12(26.09)	13(28.26)	12(26.09)
观察组(n=50)	12(24.00)	17(34.00)	15(30.00)	6(12.00)	29(58.00)*	30(60.00) [△]

注:与对照组比较, $\chi^2=8.61$,* $P<0.05$; $\chi^2=11.20$,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

老年晚期胃癌患者多数已丧失根治性手术的机会,而已接受手术治疗的患者出现复发、转移的概率也相对较高,因此应采用以减缓肿瘤发展速度、改善症状、提高远期生存率为主的维持化疗方案。

卡培他滨为氟化尿嘧啶类化疗药物,作用机制为通过口服方式完整通过胃肠壁,经由胸腺嘧啶磷酸化酶催化为5-FU,胸腺嘧啶磷酸化酶在正常组织中表达量较少,而在癌组织中具有高度活性,可使5-FU有选择性地在此部位释放,故卡培他滨药物利用率较高,具有明显的细胞靶向性及抗癌活性,在癌组织中可起到显著的抗肿瘤效果,而对其他正常细胞组织无明显毒性作用^[5-6]。卡培他滨具有抗血管生成作用,依据患者的疾病严重程度及机体耐受性,控制应用剂量,持续使用卡培他滨辅助化疗可有效减缓上皮细胞的增殖,抑制细胞分裂,使血管内皮细胞持续暴露于接近/低于细胞毒剂量的维持化疗中,而无机会恢复或修复DNA的功能,同时也可干扰蛋白质与RNA的合成^[7-8]。临床普遍认为,应用卡培他滨类抗血管生成药物进行长期缓慢治疗比快速摧毁肿瘤更能达到稳定病灶功能,干扰癌症进展的目的^[9]。有研究发现,卡培他滨常见的毒副反应为手足综合征,这是由于化疗药物经由手足毛细血管处渗出使其周围细胞组织受损所致,口服大剂量的维生素B₆或暂停用药均可使该不适症状逐渐缓解、消退^[10-11],因而卡培他滨适用于无法接受常规化疗强度、耐受性较低、体能状态较差的老年晚期胃癌患者。

本研究结果显示,长期化疗极易出现免疫抑制反应,使机体各血清免疫指标呈下降趋势,卡培他滨的应用不但有保护效果,同时还有辅助增强效果,与其他紫杉醇类化疗药物联合应用,具有显著的协同作用。CEA, CYFRA21-1, CA72-4, CA19-9等均为常见的消化系统肿瘤标志物,直接体现化疗对癌灶的抑制效果。通过对比化疗前后两组血清肿瘤标志物可知,观察组可明显降低血管通透性,减少肿瘤血供,从而抑制肿瘤生长与转移,抗癌疗效明确,使用价值较高。联合化疗方案具有较高的安全性及有效性,近远期疗效均明显优于紫杉醇+顺铂化疗组。但本研究由于纳入研究对象数量少,

随访时间短,所得结果仍有一定局限性,为明确其具体疗效机制,未来仍需加大样本量进行深入探究。

综上所述,老年晚期胃癌应用卡培他滨辅助化疗治疗,可有效抑制病灶发展,减轻免疫抑制,毒副反应可耐受,短期疗效及远期生存率均较高,值得推广。

参考文献:

- [1] 王丽娟,沈存芳,李进章,等.卡培他滨辅助化疗治疗老年晚期胃癌的效果及可能机制[J].中国老年学杂志,2017,37(6):1398-1399.
- [2] 李开春,王静文,唐曦.从循证医学看老年晚期胃癌一线化疗的选择[J].中国肿瘤,2015,24(4):314-318.
- [3] Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population(JFMC44-1101)[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 839-851.
- [4] 黄国军,王光红,高超,等.替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(3):181-183.
- [5] 李金凤,杜伟一,任旭升,等.奥沙利铂和卡培他滨联合或不联合多西他赛治疗晚期胃癌的疗效[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(4):421-424.
- [6] 李艳军.腹腔热灌注顺铂联合卡培他滨化疗治疗晚期胃癌腹腔积液的疗效观察[J].实用癌症杂志,2017,32(4):641-643.
- [7] Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(4):482-488.
- [8] 徐冬梅,刘丽娟.华蟾素联合卡培他滨治疗老年胃癌的疗效观察[J].实用癌症杂志,2015,30(3):405-407.
- [9] 郑礼平,张楠,潘莹,等.晚期胃癌卡培他滨或替吉奥维持治疗的临床研究[J].实用医学杂志,2017,33(16):2757-2760.
- [10] 王树滨,吴焯,陈晓秋,等.卡培他滨和替吉奥作为晚期胃癌一线诱导化疗后维持治疗的临床观察[J].中国肿瘤临床,2016,43(20):913-917.
- [11] 卞银珠,姚宁华,盖领.卡培他滨联合顺铂一线治疗HER2阴性的晚期胃癌后卡培他滨维持的疗效及安全性[J].临床与病理杂志,2017,37(8):1634-1637.

(收稿日期:2017-10-12;修回日期:2017-11-27)