

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.10.027

卡培他滨联合奥沙利铂治疗胃癌疗效 及对相关基因靶点的作用研究

姜洪胜, 孙建华, 吴泉峰, 黄国全[△]

(湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院胃肠外科, 湖北 恩施 445300)

摘要:目的 观察卡培他滨联合奥沙利铂治疗胃癌的临床疗效及对 C-MET, VEGFR2, AXL 和 RET 靶点的作用。方法 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的胃癌患者 60 例, 给予卡培他滨联合奥沙利铂化学治疗(简称化疗)2 个疗程。结果 临床总有效率为 56.67%; 患者血清内 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 基因突变与卡培他滨联合奥沙利铂药物治疗疗效有明显相关性($\chi^2=5.000, 4.398, 4.739, 5.001, P<0.05$)。结论 卡培他滨联合奥沙利铂治疗胃癌临床疗效较好, 且能有效针对 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 靶点进行治疗。

关键词:卡培他滨; 奥沙利铂; 胃癌; 疗效; 靶向治疗

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)10-0083-03

第一作者: 姜洪胜(1983-), 男, 汉族, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事胃肠外科疾病临床诊疗工作, (电子信箱)969462936@qq.com。

[△]通信作者: 黄国全(1982-), 男, 苗族, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤的基础与临床, (电子信箱)hgq0529@163.com。

达菲林可对垂体-卵巢产生抑制作用, 对子宫腺肌病患者给予达菲林治疗, 能减少下丘脑-垂体传导相应突触前物质, 发挥降调作用, 有效减轻痛经症状, 促进子宫缩小^[12]。对子宫腺肌病给予达菲林治疗, 患者子宫缩小 65%, 同时痛经症状消失, 终止用药后, 短期内无子宫再增大现象, 疗效明显^[13]。血清 CA125 水平和腺肌症病变程度紧密相关, 当病灶体积增大时, CA125 水平有增高趋势。

本研究结果显示, 试验组病灶体积、子宫体积均明显小于对照组, 血清 CA125 水平明显低于对照组, 与杨晓红等^[14]的研究结论一致。说明在 HIFU 治疗基础上给予达菲林, 可有效改善子宫腺肌病变情况, 提升治疗效果。试验组患者月经疼痛分级明显优于对照组患者, PBAC 评分明显低于对照组患者, 提示联合治疗可有效减轻患者经痛程度, 促进月经量的恢复。此外, 两组患者术后病灶消融率与不良反应总发生率比较无显著性差异, 提示达菲林的使用不会影响病灶消融率, 且安全性高。

综上所述, 达菲林联合 HIFU 治疗子宫腺肌病疗效良好, 能缓解痛经, 促进月经量恢复, 安全性高, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] 刘利利, 王 玫, 任景芳, 等. 注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗子宫腺肌病合并不孕 60 例临床观察[J]. 医学临床研究, 2015, 32(1): 87-89.
- [2] 葛江凤, 詹尧平. 小剂量米非司酮配合中药治疗子宫腺肌病的临床观察[J]. 中国基层医药, 2017, 24(8): 1161-1164.
- [3] 陈淑金, 肖雪琼. 子宫腺肌症的超声诊断[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30(2): 11-13.
- [4] 杜龙庭, 陈 辉, 陈小伟, 等. 子宫腺肌病的 MRI 诊断[J]. 放射

学实践, 2011, 26(2): 202-204.

- [5] 李仲廉. 临床疼痛治疗学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 263-264.
- [6] 邓 云, 丁 惠, 许永华. 高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病病灶消融率影响因素分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(6): 39-42.
- [7] 王智彪, 郎景和. 高强度聚焦超声消融与子宫腺肌病[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(9): 708-709.
- [8] 崔 杰, 许永华. 高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病临床研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(3): 268-272.
- [9] 时玲玲, 杨秀梅, 朱丽华. 高强度聚焦超声联合米非司酮治疗子宫腺肌症效果研究[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(9): 17-21.
- [10] 郭 清, 徐 锋, 丁珍珍, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病 3 种方案的疗效对比研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(9): 49-54.
- [11] Arabanian A, Mohammadnejad M, Balalaie S, et al. Synthesis of novel Gn-RH analogues using Ugi-4MCR[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(3): 887-890.
- [12] 赵淑云, 梁 慧. 腹腔镜术后联合达菲林及曼月乐环治疗子宫腺肌病伴不孕的疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(2): 333-335.
- [13] Chen Y, Cao Y, Xie Y, et al. Traditional Chinese medicine for the treatment of primary dysmenorrhea: how do Yuanhu painkillers effectively treat dysmenorrhea? [J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2013, 20(12): 1095-1104.
- [14] 杨晓红, 夏恩兰, 王纪亮. 宫腔镜联合药物治疗子宫肌瘤 75 例效果评价[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(7): 697-700.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-01-05)

Clinical Effect of Capecitabine Combined with Oxaliplatin for Treating Gastric Cancer and Its Effect on Related Gene Target

Jiang Hongsheng, Sun Jianhua, Wu Quanfeng, Huang Guoquan

(Department of Gastrointestinal Surgery, The Central Hospital of Enshi Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei, China 445300)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of capecitabine combined with oxaliplatin in the treatment of gastric cancer and its effect on C-MET, VEGFR2, AXL and RET targets. **Methods** Totally 60 patients with gastric cancer admitted to our hospital from May 2015 to May 2017 were selected, all the patients were treated with capecitabine combined with oxaliplatin chemotherapy for 2 courses.

Results The total effective rate was 56.67%. The C-MET, VEGFR2, AXL and RET mutation in serum were significantly correlated with the efficacy of capecitabine combined with oxaliplatin ($\chi^2 = 5.000, 4.398, 4.739, 5.001, P < 0.05$). **Conclusion** Capecitabine combined with oxaliplatin in the treatment of gastric cancer has good clinical effect, and it can effectively treat gastric cancer against the C-MET, VEGFR2, AXL and RET targets.

Key words: capecitabine; oxaliplatin; gastric cancer; curative effect; targeted therapy

胃癌是严重威胁人类健康与生命的一种恶性消化道肿瘤,世界范围内发病率和死亡率均逐年上升^[1]。胃癌的病因及发病机制尚不明确,早期胃癌的临床症状并不明显,手术后复发率较高,且易失去最佳手术时机。近年来,临床多采取毒副作用小、有效率更高的药物联合化学治疗(简称化疗)胃癌^[2]。卡培他滨和奥沙利铂作为主要的抗肿瘤药物,可诱导肿瘤细胞的凋亡和分化,参与多种途径调节肿瘤的发生和发展过程^[3]。本研究采用聚合酶链反应(PCR)法检测卡培他滨和奥沙利铂联合治疗胃癌时 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 基因的突变情况及靶向治疗作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院胃肠外科 2015 年 5 月至 2017 年 5 月收治的 60 例胃癌患者的组织学标本,均经组织病理学检查确诊为胃癌。其中男 14 例,女 16 例;平均发病年龄(45.37 ± 4.19)岁;平均病程(2.35 ± 0.43)年;乳头状腺癌 12 例,管状腺癌 7 例,黏液腺癌 3 例,鳞腺癌 6 例,低分化腺癌 2 例。研究经本院医学伦理委员会批准。患者均自愿接受临床检查,并签署知情同意书。治疗前均未进行其他化疗,患者的血检无化疗禁忌证。

1.2 治疗方案

采用卡培他滨联合奥沙利铂连续治疗 2 个疗程:奥沙利铂(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 J20050065,规格为每瓶 50 mg)第 1 和 8 天按体表面积,1 次 $135 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,连续给药 4 次为 1 个疗程;卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20133365,规格为每片 0.5 g)第 1 至 14 天 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$,口服,2 次/日,21 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

靶点基因检测:于患者入院当日和治疗结束后次日,

抽取患者空腹静脉血 4 mL,血清管低温离心 $3000 \text{ r}/10 \text{ min}$,分离血清待测。提取血清内 DNA,并采用无分光光度法测定血清 DNA 的浓度和纯度(德国 Qagen 血液 DNA 提取试剂盒)。采用扩增受阻突变系统(amplification refractory mutation system)进行 PCR 扩增,检测患者血清中 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 基因在卡培他滨联合奥沙利铂化疗后的变化。C-MET, VEGFR2, AXL, RET 应用检测试剂盒(美国 Santa 生物科技有限公司)进行检测,参照试剂盒说明书操作。

依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评定肺癌患者化疗的临床疗效。完全缓解(complete remission, CR):化疗后肿瘤完全消失,持续超过 1 个月;部分缓解(partial remission, PR):化疗后肿瘤及其他病变无扩展,肿瘤的最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达 50%,持续超过 1 个月;稳定(stable disease, SD):化疗后肿瘤病变两径乘积缩小不超过 50%,增大不超过 25%,持续超过 1 个月;进展(progressive disease, PD):化疗后肿瘤病变两径乘积增大超过 25%。以 CR 和 PR 计为有效,SD 和 PD 计为无效。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计量资料满足方差齐性和正态分布,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

治疗后,患者 CR 0 例,PR 17 例,PD 4 例,SD 9 例,总有效率为 56.67%。患者出现不良反应,包括白细胞减少 8 例,血小板减少 7 例,手足综合征 5 例,恶心呕吐 10 例,腹泻 9 例,外周

本栏自由
重庆药友制药有限责任公司
协办

表1 患者治疗后 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 靶点基因的突变与疗效

基因 突变	C-MET (n = 18)				VEGFR2 (n = 23)				AXL (n = 19)				RET (n = 21)			
	有效	无效	χ^2 值	P 值	有效	无效	χ^2 值	P 值	有效	无效	χ^2 值	P 值	有效	无效	χ^2 值	P 值
阳性	12	6	5.000	0.025	17	6	4.398	0.036	13	6	4.739	0.029	14	7	5.001	0.025
阴性	3	9			2	5			3	8			2	7		

注:各基因项括号内数字为基因突变例数。

神经炎 5 例和肝功能异常 6 例。不良反应均为 I~II 级,未影响继续化疗。治疗后,患者靶点基因突变情况与疗效见表 1。

3 讨论

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶类化合物,口服后可被胃肠道黏膜迅速吸收及活化,直接以较高活性作用于肿瘤组织细胞内。卡培他滨的主要选择性靶向治疗的关键即为经胸腺嘧啶磷酸化酶催化 5-脱氧氟尿苷(5-DFUR)转变为 5-氟尿嘧啶(5-FU)。卡培他滨是通过三重酶的活化反应完成选择性的靶向治疗,且对化疗不敏感的缺氧区域活性更高,毒副作用小^[4]。奥沙利铂属第 3 代铂类化合物,临床广泛应用于肠道恶性肿瘤的化疗,是用于阻断肿瘤细胞周期的非特异性药物,其主要抗癌谱和作用机制与第 1 代顺铂类似,主要是通过形成 DNA 链的交联来阻断肿瘤细胞内 DNA 的合成,从而产生肿瘤细胞毒性和抗肿瘤活性。奥沙利铂可明显抑制多种肿瘤细胞,能表现较强的抗肿瘤细胞活性,毒副反应较轻,是胃肠癌联合化疗的基本药物^[5]。

C-MET 是一个新的不同于已知癌基因 RAS 家族的转化基因,是编码 MET 受体的基因配体。研究表明,许多肿瘤患者在其肿瘤的发生和转移过程中出现 C-MET 过度表达和基因扩增^[6]。MET 与 HGF/SF 的结合可激活下游信号级联反应,进入细胞核影响基因表达和细胞周期进程。血管内皮生长因子 VEGF(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管内皮细胞增殖,具有促进血管新生再生、维持血管内皮完整性、促进肿瘤细胞迁移和侵袭等功能^[7]。Axl(anexelekto) 基因的异常表达可参与诱导多种肿瘤的发生、发展过程,包括抑制肿瘤细胞的增殖和抗凋亡、调节肿瘤黏附、迁移与识别等过程,是受体酪氨酸激酶亚家族成员之一,同时 Axl 还可调节内皮细胞增殖、迁徙及存活,参与肿瘤性血管生成^[8-9]。RET 基因位于 10 号染色体的长臂上,编码 1 个受体酪氨酸激酶。在正常的神经元、交感神经和副交感神经节和泌尿生殖道细胞、睾丸生殖细胞中都有表达。RET 蛋白活化后会激活下游的信号通路(包含 RAS, MAPK, ERK, PI3K, AKT 等),导致细胞增殖、迁移和分化。RET 基因的激活突变与人的恶性肿瘤相关^[10]。

本研究结果表明,给予胃癌患者卡培他滨和奥沙利铂联合化疗虽有疗效,但会出现白细胞减少、血小板减少、手足综合征、恶心呕吐、外周神经炎及肝功能异常等不良反应,多为患者血液学毒性、周围神经感觉障碍和消化道不良反应等,不良反应均为临床 I~II 级,给予其对症处理后临床症状好转,未影响卡培他滨联合奥沙利铂的继续化疗,具有临床症状和体征可逆性,是限制剂量提高的主要因素,但停药后可恢复。同时,卡培他滨联合奥沙利铂可有效针对患者体内特异性靶点 C-MET, VEGFR2, AXL, RET 进行靶向治疗。

综上所述,卡培他滨联合奥沙利铂针对胃癌具有一定的临床治疗意义,且可有效针对患者体内靶点进行诱导和治疗,为临床治疗胃癌的靶向研究提供了线索。

参考文献:

- [1] 李东昀. 不同分期胃癌患者血浆 HCY 检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(10): 1472-1474.
- [2] 闫泽强, 魏 微. 卡培他滨联合阿司匹林对 SGC-7901 细胞增殖的体外抑制作用[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 376-381.
- [3] 贺 华, 周美红, 张 勇. 贝伐单抗与卡培他滨联合奥沙利铂方案对老年晚期胃癌术后血清肿瘤标志物及生活质量的影响[J]. 中国药业, 2017, 26(5): 69-72.
- [4] 梁 良, 孙 丽, 沈小钢, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗与 ECF 方案治疗老年进展期胃癌的效果及毒副反应对比[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4826-4828.
- [5] 杨昆政, 陈 波. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的近期疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(4): 619-621.
- [6] 胥 敏. 奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨方案用于胃癌术后疗效对比[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 103-105.
- [7] 王 月, 陈铁军, 于丽萍. 雷替曲塞联合多西他赛二线治疗晚期胃癌的临床观察[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2016, 11(33): 55-57.
- [8] Mudduluru G, Ceppi P, Kumaraswamy R, et al. Regulation of Axl receptor tyrosine kinase expression by miR-34a and miR-199a/b in solid cancer[J]. Oncogene, 2011, 30(25): 2888-2899.
- [9] 张静怡. 右美托咪定对老年胃癌患者围术期 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 CRP 的影响及作用机制探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(8): 878-880.
- [10] 张琨琨. 肿瘤标志物在胃癌诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1120-1121.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-01-04)