

贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌临床观察*

李向荣,李萍,刘晓丽[△]

(湖北省孝感市中心医院肿瘤科,湖北 孝感 432100)

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌的临床疗效及对患者外周血循环肿瘤细胞(CTCs)的影响。方法 选取医院 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治的晚期胃癌患者 104 例,随机分为观察组和对照组,各 52 例。两组患者均采用 TPLF 方案化疗,观察组加用贝伐珠单抗。两组均以 21 d 为 1 周期,共治疗 3 个周期。结果 观察组近期有效率为 78.85%,明显高于对照组的 57.69% ($P < 0.05$);治疗 3 个周期后,两组患者血清癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)水平均明显降低,且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗后 CTCs 阳性率,观察组与治疗前比较无明显差异 ($P > 0.05$),对照组与治疗前比较明显升高 ($P < 0.05$),且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,两组患者各类、各级不良反应发生率均相当 ($P > 0.05$)。结论 贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌有一定近期疗效,并可降低 CTCs 阳性率。

关键词:晚期胃癌;贝伐珠单抗;TPLF 化疗方案;外周血循环肿瘤细胞;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)22-0038-03

Clinical Observation on Bevacizumab Combined with TPLF Regimen in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

Li Xiangrong, Li Ping, Liu Xiaoli

(Department of Oncology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei, China 432100)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bevacizumab combined with TPLF regimen in the treatment of advanced gastric cancer and its effect on peripheral blood circulating tumor cells(CTCs). **Methods** Totally 104 patients with advanced gastric cancer admitted to our hospital from June 2015 to June 2018 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 52 cases in each group. The patients in the two groups were treated with TPLF chemotherapy regimen, on this basis, the patients in the observation group were treated with bevacizumab. Both groups were treated for 3 cycles with 21 d as one cycle. **Results** The short-term effective rate of the observation group was 78.85%, which was significantly higher than 57.69% of the control group ($P < 0.05$). After 3 cycles of treatment, the levels of serum carcinoembryonic antigen(CEA) and glycoantigens 199(CA199) in the two groups were significantly decreased, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of CTCs in the observation group was not significantly different from that before treatment ($P > 0.05$), while that in the control group was significantly increased ($P < 0.05$), and that in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of all kinds of adverse reactions in the two groups was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with TPLF regimen has short-term efficacy in the treatment of patients with advanced gastric cancer, which can reduce the positive rate of CTCs.

Key words: advanced gastric cancer; bevacizumab; TPLF chemotherapy regimen; peripheral blood circulating tumor cells; clinical efficacy

晚期胃癌患者主要死因为转移或复发,而进入血液循环是肿瘤细胞发生转移的必要途径,因此,检测外周血循环肿瘤细胞(CTCs)可警示肿瘤转移并及时干预^[1]。接受化学治疗(简称化疗)患者中位生存期较仅行支持治疗的患者延长 7~10 个月,表明合理的化疗方案对改善预后具有积极作用,但长期化疗易产生严重毒副作用,导致患者耐受性较差。贝伐珠单抗是近年来研发的分子靶向抗肿瘤药物,现已广泛用于结肠癌、肺癌及乳腺癌等恶性肿瘤的治疗,疗效良好^[2-3]。本研究中观察了贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌的疗效及

对患者外周血 CTCs 的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:病理检查确诊为胃癌;年龄 30~80 岁;TNM 分期为 III b~IV 期;卡氏生存质量(KPS)评分超过 60 分;预计生存时间超过 3 个月;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重系统性疾病;妊娠期或哺乳期;精神疾病或认知功能障碍;同时接受其他抗肿瘤治疗;对本研究拟用药物无法耐受。

*基金项目:湖北省卫生厅科研项目[WJ2017M239]。

第一作者:李向荣,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)zhao57115397@163.com。

[△]通信作者:刘晓丽,女,大学本科,副主任护师,研究方向为肿瘤学,(电话)0712-2833914。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治的晚期胃癌患者 104 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 52 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($n = 52$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	TNM分期(例)			病理类型(例)			
			Ⅲb期	Ⅲc期	Ⅳ期	未分化	低分化	中分化	高分化
观察组	29/23	57.14±9.06	18	21	13	4	27	19	2
对照组	34/18	56.79±8.92	20	17	15	5	28	16	3

1.2 方法

两组患者均采用 TPLF 方案治疗,化疗前常规进行预处理,具体方案为:紫杉醇注射液(海南紫杉园制药有限公司,国药准字 H20066558,规格为每支 5 mL:30 mg)135~175 mg/m²,混合 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注 3 h,第 1~5 天采用顺铂注射液(南京制药厂有限公司,国药准字 H20030675,规格为每支 20 mL:20 mg)20 mg/m²,混合 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注;注射用氟尿嘧啶(海南长安国际制药有限公司,国药准字 H20050980,规格为每支 0.125 g)300 mg/m²,加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 静脉滴注 4 h;注射用亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字 H20043777,规格为每支 25 mg)100~200 mg/m²+混入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注 2 h,期间常规应用 5-羟色胺 3 (5-HT₃)受体拮抗剂和止吐药物,以及其他对症支持治疗。观察组患者自 TPLF 方案第 1 天加用贝伐珠单抗注射液(Roche Pharma <Schweiz> Ltd.,进口药品注册证号 S20170036,规格为每瓶 400 mg:16 mL)7.5 mg/kg 静脉滴注。两组患者均以 21 d 为 1 个周期,共治疗 3 个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

近期疗效判定^[4]:完全缓解(CR),治疗后,肿瘤病灶消失且持续时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR),肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$ 且持续时间 ≥ 4 周,无新发病灶;稳定(SD),肿瘤体积缩小 $< 50\%$ 或增加 $< 25\%$,且未见新发病灶;进展(PD),原肿瘤体积增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶;有效=CR+RR。

血清肿瘤标志物检测:采集患者入院时和治疗后外周静脉血各 3 mL,采用电化学发光免疫法(试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司)检测血清癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)水平。按试剂盒说明书操作。

CTCs 阳性情况:采集患者入院时和治疗后肘正中静脉血各 10 mL,加肝素抗凝后 4℃条件下保存 6 h,采用密度梯度离心法富集 CTCs,将所得单个核细胞悬液制片清洗后采用含有异硫氰酸荧光素(FITC)标记抗体

的正常山羊血清孵育 1 h,在细胞区采用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)进行染色、封片,荧光显微镜下计数,以对数生长的胃癌细胞和磷酸盐缓冲液(PBS)分别作阳性和阴性对照。

毒副反应:患者化疗期间每月复查血、尿常规和肝、肾功能,同时根据相应毒性评估标准^[5]观察患者白细胞减少、神经毒性及恶心呕吐等毒副反应的发生情况,并予以对症支持处理。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;等级资料分析采用 Mann-Whitney U 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

目前,晚期胃癌治疗以化疗为主,临床现行化疗方案多能延长生存期,但尚无标准化疗方案,总体疗效欠佳,分子靶向治疗是治疗晚期胃癌新的探索方向,曲妥珠单抗联合常规化疗方案已在国内广泛用于 HER-2 阳性晚期胃癌的治疗,但对于 HER-2 非阳性患者仍缺少疗效肯定的靶向药物^[6]。

近年来,治疗胃癌分子靶向药物的研究中,以血管内皮生长因子(VEGF)为靶点的单克隆抗体进展明显,

表 2 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 52$]

组别	CR	PR	SD	PD	有效
观察组	14(26.92)	27(51.92)	9(17.31)	2(3.85)	41(78.85)
对照组	9(17.31)	21(40.38)	15(28.85)	7(13.46)	30(57.69)
Z/ χ^2 值		2.272			5.371
P		<0.05			<0.05

表 3 两组患者血清 CEA 和 CA199 水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n = 52$)

组别	CEA		CA199	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63.29±12.84	21.45±4.62 [#]	392.41±62.43	206.39±38.27 [#]
对照组	65.12±13.07	28.71±5.96 [#]	387.56±60.75	234.18±36.94 [#]
t 值	0.720	6.942	0.401	3.768
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 CTCs 阳性情况比较[例(%), $n = 52$]

组别	治疗前	治疗后	χ^2 值	P
观察组	19(36.54)	24(46.15)	0.991	>0.05
对照组	23(44.23)	35(67.31)	5.613	<0.05
χ^2 值	0.639	4.740		
P	>0.05	<0.05		

表5 两组患者毒副反应发生情况比较[例(%), n=52]

组别	分级	肝功能损害	胃肠不适	骨髓抑制	神经毒性	血压升高
观察组	I级	9(17.31)	8(15.38)	7(13.46)	8(15.38)	5(9.62)
	II级	2(3.85)	3(5.77)	5(9.62)	4(7.69)	2(3.85)
	III级	0(0)	4(7.69)	2(3.85)	3(5.77)	0(0)
	IV级	0(0)	2(3.85)	0(0)	0(0)	0(0)
	合计	11(21.15)	17(32.69)	14(26.92)	15(28.85)	7(13.46)
对照组	I级	7(13.46)	6(11.54)	5(9.62)	6(11.54)	2(3.85)
	II级	1(1.92)	3(5.77)	4(7.69)	2(3.85)	1(1.92)
	III级	0(0)	1(1.92)	0(0)	1(1.92)	0(0)
	IV级	0(0)	2(3.85)	1(1.92)	0(0)	0(0)
	合计	8(15.38)	12(23.08)	10(19.23)	9(17.31)	3(5.77)
χ^2 值		0.580	1.195	0.867	1.950	1.770
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

相较于常规放化疗,抗 VEGF 靶向治疗无需考虑肿瘤细胞特异性,适用范围广,且药物可直接作用于暴露在血液中的靶点,临床操作简单易行,此外其基因表达稳定,不易产生耐药性,有利于长期治疗且效果良好^[7-8]。贝伐珠单抗是重组人源化 VEGF 单克隆免疫球蛋白 G₁ (IgG₁) 抗体,与靶抗原 VEGF 亲和力高且特异性强,可竞争性结合胃部肿瘤血管 VEGF 受体,从而抑制 VEGF 生物学活性和肿瘤血管内皮细胞分裂增殖,阻碍新血管生成并损伤现存血管,使肿瘤组织因血液供应减少和能量不足而停止生长,减少肿瘤病灶数量和缩小其体积,同时抑制肿瘤细胞转移^[9]。王丽红等^[10]采用贝伐珠单抗联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌,结果显示,可明显提高有效率和患者生存质量,且不增加药物毒副作用。胡青等^[11]的研究表明,贝伐珠单抗联合 TAX + 5 - FU + DDP 化疗对胃癌晚期患者疗效显著,总有效率达 63.16% 且未明显增加药品不良反应程度。本研究结果显示,观察组有效率明显高于对照组,且治疗 3 个周期后血清 CEA 和 CA199 水平均明显降低,表明贝伐珠单抗联合 TPLF 化疗能更有效地控制胃癌原发病灶生长,对控制病情进展和延长患者生存期具有重要意义。

癌细胞扩散和远处转移是导致晚期胃癌预后不良的重要原因。CTCs 是近年来快速发展并逐渐用于临床的肿瘤检测项目,相较于病理活检具有无创的优势,因而可反复检查,可为监测患者病情进展并为临床治疗提供参考^[12-13]。本研究结果显示,观察组患者治疗 3 个周期后 CTCs 阳性率无明显变化,对照组明显升高且显著高于观察组,提示贝伐珠单抗联合 TPLF 化疗有利于抑制胃癌细胞远端转移,并可能对改善预后具有积极作用,但本研究随访时间较短,未观察到远期生存率,因此是否能延长患者生存期尚需进一步证实。药品毒副作用对患者预后和生活质量影响明显,本研究中两组患者肝

功能损害、胃肠不适、骨髓抑制神经毒性及血压升高等不良反应发生率及严重程度均未见明显差异,表明联合化疗不会明显增加毒副作用,但高血压或肝肾不全等患者用药仍需谨慎。

综上所述,贝伐珠单抗联合 TPLF 方案治疗晚期胃癌有一定近期疗效,并可降低 CTCs 阳性率。

参考文献:

- [1] GKOUNTELA S, SZCZERBA B, DONATO C, et al. Recent advances in the biology of human circulating tumour cells and metastasis[J]. ESMO Open, 2016, 1(4): e000078.
- [2] 黎军和,熊建萍. 胃癌分子靶向治疗研究新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(23): 1118 - 1123.
- [3] 王金炎,韩正祥. 抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 800 - 804.
- [4] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 992 - 994.
- [5] 董志伟,谷铎之. 临床肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 711 - 713.
- [6] 曹再华,苏乌云,呼群,等. 曲妥珠单抗联合 SOX 方案治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(4): 680 - 683.
- [7] MAHFOUZ N, TAHTOUH R, ALAAEDDINE N, et al. Gastrointestinal cancer cells treatment with bevacizumab activates a VEGF autoregulatory mechanism involving telomerase catalytic subunit hTERT via PI3K - AKT, HIF - 1 α and VEGF receptors[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179202.
- [8] FUSHIDA S, OYAMA K, KINOSHITA J, et al. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti - VEGF monoclonal antibody[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1445 - 1451.
- [9] TOMIDA C, YAMAGISHI N, NAGANO H, et al. VEGF pathway - targeting drugs induce evasive adaptation by activation of neuropilin - 1/cMet in colon cancer cells[J]. Int J Oncol, 2018, 52(4): 1350 - 1362.
- [10] 王丽红,刘迎,杜晓林. 贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3246 - 3248.
- [11] 胡青,肖志华. 贝伐珠单抗联合多西紫杉醇、5 - FU 以及顺铂化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(2): 225 - 227.
- [12] LI Y, ZHANG X, GE S, et al. Clinical significance of phenotyping and karyotyping of circulating tumor cells in patients with advanced gastric cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(16): 6594 - 6602.
- [13] STEGNER D, DÜTTING S, NIESWANDT B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis[J]. Thromb Res, 2014, 133(Suppl 2): S149 - S157.

(收稿日期:2018 - 11 - 21;修回日期:2019 - 04 - 20)