

卡培他滨联合顺铂对晚期胃癌患者疗效及胃癌细胞侵袭转移的影响

李敏*,丁祥武(武汉市普爱医院,武汉 430034)

中图分类号 R725.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2494-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.15

摘要 目的:探讨卡培他滨联合顺铂对晚期胃癌患者疗效及胃癌细胞侵袭转移的影响。方法:94例晚期胃癌患者随机分为对照组(47例)和观察组(47例)。对照组患者给予多西紫杉醇注射液 $65\sim 75\text{ mg/m}^2$, d_1 ,连续静脉滴注2 h+注射用顺铂 $15\sim 20\text{ mg/m}^2$, d_{1-5} ,避免连续静脉滴注2 h。观察组患者给予卡培他滨片 $1\ 000\text{ mg/m}^2$,口服,每日2次+注射用顺铂(用法用量同对照组)。两组均以3周为1个周期,共3个周期。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9水平,随访6、12个月生存率及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者1~2级肝功能异常、血小板下降、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,6、12个月生存率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者MMP-2、MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者MMP-2、MMP-9水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:卡培他滨联合顺铂治疗晚期胃癌的疗效与多西紫杉醇联合顺铂相当,但在降低MMP-2、MMP-9及安全性方面优于多西紫杉醇联合顺铂。

关键词 卡培他滨;顺铂;晚期胃癌;疗效;胃癌细胞侵袭转移

Efficacy of Capecitabine Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Gastric Cancer and Effect on Invasion and Metastasis of Gastric Cancer

LI Min, DING Xiangwu (Wuhan Puai Hospital, Wuhan 430034, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy of capecitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer and its effect on invasion and metastasis of gastric cancer. METHODS: 94 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into control group (47 cases) and observation group (47 cases). Control group received $65\sim 75\text{ mg/m}^2$ Docetaxel injection, d_1 , continuous intravenous infusion of 2 h+ $15\sim 20\text{ mg/m}^2$ Cisplatin for injection, d_{1-5} , continuous intravenous infusion of 2 h in the dark. Observation group received $1\ 000\text{ mg/m}^2$ Capecitabine tablet, orally, twice a day+Cisplatin for injection (the same usage and dosage with control group). 3-week was regarded as a treatment course, and it lasted 3 courses. Clinical efficacy, matrix metalloproteinase -2 (MMP-2) and MMP-9 levels were observed, 6 and 12 months survival rate and incidence of adverse reactions were followed-up. RESULTS: There was no significant difference in the total effective rate in 2 groups ($P>0.05$). Grade 1-2 liver dysfunction, thrombocytopenia, and the incidence of nausea and vomiting in observation group were significantly lower than control group, 6 and 12 months survival rates were significantly higher than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, There was no significant difference in MMP-2 and MMP-9 levels in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, MMP-2 and MMP-9 levels in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of capecitabine combined with cisplatin is similar to docetaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer, but docetaxel combined with cisplatin is superior in terms of reducing MMP-2 and MMP-9 and safety.

KEYWORDS Capecitabine; Cisplatin; Advanced gastric cancer; Efficacy; Invasion and metastasis of gastric cancer

在我国,胃癌是第3位最常见的恶性肿瘤^[1]。目前,胃癌的首选治疗方法是手术治疗,但由于受多种因素的影响,单纯手术治疗无法达到预期效果,且多数患者发现时已属晚期阶段,失去了根治性手术机会,因此化疗是治疗晚期胃癌的重要方法^[2]。近年来,晚期胃癌的化疗方案不断更新,均以紫杉醇类、铂类以及氟尿嘧啶类药物及其口服制剂(卡培他滨或替吉奥)为基础。以卡培他滨为代表的口服氟尿嘧啶类药物,在近年来的临床研究中表现出了良好的抗肿瘤活性^[3]。有研究显示,基质金属蛋白酶(MMPs)是肿瘤细胞侵袭转移的重要标志物^[4]。虽然卡培他滨在临床上广泛应用,但其对MMPs影响的报道

尚少。为此,在本研究中笔者观察了卡培他滨联合顺铂对晚期胃癌患者疗效及胃癌细胞侵袭转移的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月—2014年1月我院收治的94例晚期胃癌患者,均经病理学检查证实为晚期胃癌,且患者主要脏器功能基本正常,但存在远处淋巴结转移或腹腔广泛播散等远处转移证据,无手术治疗指针。采用分层随机抽样法将所有患者分为对照组(47例)和观察组(47例)。对照组男性25例、女性22例,平均年龄(57.3 ± 14.6)岁;低分化腺癌24例,高分化腺癌11例,印戒细胞癌5例,黏液腺癌7例。观察组男性24例、女性

* 副主任医师,硕士。研究方向:胃肠肿瘤。电话:027-68831656。
E-mail: limin990708@126.com

23例,平均年龄(58.1±12.7)岁;低分化腺癌25例,高分化腺癌12例,印戒细胞癌4例,黏液腺癌6例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均为未行化疗或放疗的初治者;(2)未有肿瘤相关的出血病史或并发其他恶性疾病;(3)预计生存时间>3个月;(4)功能状态(Kamofsky)评分 ≥ 60 分。排除标准:(1)曾接受过放化疗者;(2)存在神经系统转移者;(3)重症感染者;(4)严重基础疾病不能耐受化疗和干扰疗效判断者;(5)对氟尿嘧啶类、紫杉醇类或铂类药物过敏者;(6)正在参与其他临床试验者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予多西紫杉醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:2.0 ml:80 mg,批准文号:国药准字H20030561)65~75 mg/m²,d₁,连续静脉滴注2 h+注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,规格:30 mg,批准文号:国药准字H37021356)15~20 mg/m²,d₁₋₅,避光连续静脉滴注2 h。观察组患者给予卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,规格:500 mg/片,批准文号:国药准字H20073024)1 000 mg/m²,口服,每日2次+注射用顺铂(用法用量同对照组)。两组均以3周为1个周期,共3个周期。每个周期结束后所有患者进行1次复查,包括CT、MRI、癌胚抗原等。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9水平,随访6、12个月生存率及不良反应发生情况。采用酶联免疫吸附法检测MMP-2、MMP-9(试剂盒购自上海研

卉生物科技有限公司)。根据美国国立肿瘤研究所通用毒副反应分级标准(NCI-CTC)3.0版^[6]将不良反应分为0~4级,其中0级为无症状,1~2级为轻中度,3~4级为重度。

1.5 疗效判定标准^[6]

按世界卫生组织实体肿瘤客观疗效评价(RECIST)标准分为——完全缓解(CR):肿瘤目标病灶彻底消失,维持时间>4周;部分缓解(PR):肿瘤目标病灶长径之和缩小>50%,且无新发病灶出现,维持时间>4周;稳定(SD):肿瘤目标病灶长径之和缩小25%~50%,且无新发病灶出现,维持时间>4周;进展(PD):肿瘤目标病灶长径之和缩小>25%,或增加>25%,或有新病灶出现。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | 总有效率,% |
|-----|----|----|----|----|----|--------|
| 对照组 | 47 | 3 | 19 | 11 | 14 | 46.81 |
| 观察组 | 47 | 4 | 23 | 9 | 11 | 57.45 |

2.2 不良反应

观察组患者1~2级肝功能异常、血小板下降、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 2 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups (case)

| 症状 | 对照组(n=47) | | | | | | 观察组(n=47) | | | | | |
|--------|-----------|----|----|----|----|-----------|-----------|----|----|----|----|-----------|
| | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 1~2级发生率,% | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 1~2级发生率,% |
| 血红蛋白下降 | 25 | 12 | 8 | 2 | 0 | 42.55 | 29 | 10 | 6 | 2 | 0 | 34.04 |
| 白细胞下降 | 13 | 17 | 11 | 6 | 0 | 59.57 | 21 | 14 | 8 | 4 | 0 | 46.81 |
| 血小板下降 | 17 | 14 | 8 | 8 | 0 | 46.81 | 35 | 6 | 2 | 4 | 0 | 17.02* |
| 感觉神经异常 | 13 | 20 | 14 | 0 | 0 | 72.34 | 21 | 18 | 8 | 0 | 0 | 55.32 |
| 口腔黏膜炎 | 19 | 14 | 10 | 4 | 0 | 51.06 | 29 | 12 | 4 | 2 | 0 | 34.04 |
| 外周静脉炎 | 27 | 12 | 6 | 2 | 0 | 38.30 | 37 | 8 | 2 | 0 | 0 | 21.28 |
| 恶心呕吐 | 11 | 16 | 10 | 10 | 0 | 55.32 | 29 | 8 | 4 | 6 | 0 | 25.53* |
| 肝功能异常 | 13 | 14 | 16 | 4 | 0 | 63.83 | 29 | 4 | 10 | 4 | 0 | 29.79* |

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后MMP-2、MMP-9水平比较

治疗前,两组患者MMP-2、MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者MMP-2、MMP-9水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后MMP-2、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

| 指标 | 对照组(n=47) | | 观察组(n=47) | |
|-------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| MMP-2 | 4 831.64±1 562.17 | 4 542.52±1 791.46* | 4 752.57±1 874.23 | 4 011.07±1 573.18** |
| MMP-9 | 2 487.30±1 344.87 | 2 109.94±1 167.63* | 2 348.16±1 253.29 | 1 983.74±876.48** |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 两组患者生存率比较

观察组患者6、12个月生存率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of survival rates between 2 groups [case (%)]

| 组别 | n | 6个月生存率 | 12个月生存率 |
|-----|----|------------|------------|
| 对照组 | 47 | 32(72.34) | 24(51.06) |
| 观察组 | 47 | 41(87.23)* | 34(72.34)* |

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

3 讨论

胃癌发病率在我国消化道肿瘤中占居首位,对于无手术

指针的晚期胃癌患者,化疗仍是主要的治疗手段。传统的化疗方案以氟尿嘧啶或顺铂为主,随着近年来多种新药的不断出现,胃癌的化疗方案不断更新^[7-9]。大量研究表明,通过积极有效地化疗,不但可以延长晚期胃癌患者的生存时间,还可以改善患者的生存质量^[3,9]。因此,如何选择疗效显著且不良反应小的化疗药物以及合理的化疗方案已成为临床研究的重点。

作为常规化疗的经典方案,多西紫杉醇联合顺铂取得了较好的疗效,并且已应用于多种癌症的治疗中^[10]。但近年来相关研究表明,多西紫杉醇联合顺铂的化疗方案仍不能满足患者的需要,疗效有待进一步提高^[11]。卡培他滨是一种新型肿瘤内激活的口服氟尿嘧啶前体药物,本身不具有细胞毒性,口服后以完整的分子穿过肠黏膜而完全迅速地被机体吸收,但可通过肿瘤相关血管因子胸苷磷酸化酶在肿瘤所在部位转化为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶(5-FU),使肿瘤组织中的5-FU浓度高于正常组织,在提高疗效的同时降低对正常组织细胞的损害^[12]。卡培他滨是治疗晚期胃癌的有效药物,因其方便、有效、不良反应小等优势,被视为较理想的化疗药物^[13]。2014年日本第四版《胃癌治疗指南》指出,卡培他滨联合顺铂是治疗胃癌的标准疗法之一^[14]。

本研究结果显示,两组患者总有效率比较,差异无统计学意义;观察组患者1~2级肝功能异常、血小板下降、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,差异有统计学意义。这表明,卡培他滨联合顺铂治疗晚期胃癌的疗效与多西紫杉醇联合顺铂相当,可减少血小板下降、恶心呕吐及肝功能异常等不良反应的发生。观察组患者6、12个月生存率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,卡培他滨联合顺铂可延长患者的生存时间。

MMP-2与MMP-9均为与肿瘤侵袭和转移最为密切的MMPs。近年来相关研究表明,胃癌细胞与组织具有分泌MMP-2和MMP-9的能力,因此其已成为与胃癌侵袭转移高度相关的重要分子^[15-16]。本研究结果显示,治疗后,两组患者MMP-2、MMP-9水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这表明,卡培他滨联合顺铂可在一定程度上可抑制胃癌细胞的侵袭转移,这可能也是提高患者生存率的重要原因。

综上所述,卡培他滨联合顺铂治疗晚期胃癌的疗效与多西紫杉醇联合顺铂相当,但在降低MMP-2、MMP-9及安全性方面优于多西紫杉醇联合顺铂。由于本研究纳入的样本量较少,治疗时间与剂量不够明确,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2): 69.
- [2] Kang BW, Kim JG, Kwon OK, *et al.* Non-platinum-based chemotherapy for treatment of advanced gastric cancer: 5-fluorouracil, taxanes, and irinotecan[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(18):5 396.
- [3] Qiu MZ, Wei XL, Zhang DS, *et al.* Efficacy and safety of capecitabine as maintenance treatment after first-line chemotherapy using oxaliplatin and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma patients: a prospective observation[J]. *Tumour Biol*, 2014,35(5):4 369.
- [4] 葛尔树,刘弋.胃癌血清和组织中Her-2/neu、MMP-2和Leptin的表达情况及临床意义[J].安徽医科大学学报, 2014,49(1):76.
- [5] Tu L, Sun L, Xu Y, *et al.* Paclitaxel and cisplatin combined with intensity-modulated radiotherapy for upper esophageal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2013(8):75.
- [6] 黄和,孙维建,卢明东,等.静脉化疗联合肝动脉化疗栓塞治疗胃癌伴肝转移[J].中华普通外科杂志, 2014,29(9): 693.
- [7] 王洪云,黄忠英,赵艳萍,等.新辅助化疗对进展期胃癌患者的临床疗效分析[J].重庆医学, 2013,42(30):3 628.
- [8] Lo SS, Khorana AA, Javle M, *et al.* A phase II study of weekly docetaxel in combination with capecitabine in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas [J]. *Oncology*, 2010,78(2):125.
- [9] Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, *et al.* Quality of Life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo(H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012,13(3): 292.
- [10] 冯龙,郭武华,李凌,等.多西紫杉醇联合顺铂和5-Fu化疗栓塞联合CF/5-FU静脉化疗治疗胃癌肝转移的临床观察[J].重庆医学, 2012,41(32):3 428.
- [11] 熊海林,刘润祺,孙海华,等.多西紫杉醇联合希罗达或替吉奥一线治疗晚期胃癌的临床观察[J].现代肿瘤学杂志, 2013,21(3):581.
- [12] Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, *et al.* Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma [J]. *Radiol Oncol*, 2014,48(2):189.
- [13] 刘艳萍,李国庆,陈宏辉,等.卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响[J].世界华人消化杂志, 2015,23(7):1 136.
- [14] Kim TY, Oh DY, Bang YJ. Capecitabine for the treatment of gastric cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015,9(12):1 471.
- [15] Hwang TL, Changchien TT, Wang CC, *et al.* Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3):1 367.
- [16] Yang GL, Tao HR, Wang HW, *et al.* Ara-C increases gastric cancer cell invasion by upregulating CD-147-MMP-2/MMP-9 via the ERK signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015,33(4):2 045.

(收稿日期:2015-11-26 修回日期:2016-04-16)

(编辑:陈宏)