

OHLF3 方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌 临床疗效及安全性研究

王璋, 吴泉峰

恩施州中心医院西医保胃肠外科, 湖北 恩施 445000

摘要: **目的** 探讨 OHLF3 方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性。**方法** 将 2013 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 96 例晚期胃癌患者随机分成对照组与观察组, 每组各 48 例, 其中对照组按照 OHLF3 方案进行治疗, 观察组在对照组治疗的基础上加用贝伐单抗, 两组疗程均为 3 周, 治疗 2、4 个疗程, 根据改良版实体瘤疗效评价标准(mRCIST)评价肿瘤反应, 观察并评价两组患者的临床疗效、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 242(CA242)及癌胚抗原(CEA)水平变化及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗 2、4 个疗程后的临床收益率(CBR)分别为 81.3%、85.4%, 均显著高于对照组的 68.8%、72.9%, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 治疗后两组各血清肿瘤标志物水平均显著低于治疗前, 且观察组各肿瘤标志物水平改善程度均显著优于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); 两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** OHLF3 方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌疗效显著, 安全可靠。

关键词: OHLF3 方案; 贝伐单抗; 晚期胃癌; 实体瘤疗效评价标准, 改良版; 肿瘤标志物

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0379-03

胃癌是临床上一种较常见的恶性肿瘤, 其发病率居我国癌症发病率的第二位, 死亡率居第三位^[1]。由于胃癌早期的临床症状不明显, 绝大多数患者确诊时已发展成为中晚期胃癌, 错过了手术治疗的最佳时机, 迫使化疗成为其治疗的主要手段, 但目前临床上尚未有标准的化疗方案, 且疗效也不够显著^[2]。因此, 寻找一种更为安全、有效的治疗手段成为目前临床工作的重点。本研究旨在通过对比 OHLF3 方案联合贝伐单抗与单纯 OHLF3 方案治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 96 例晚期胃癌患者为研究对象, 随机分成对照组与观察组, 每组 48 例。所有患者经细胞学或病理学检测均确诊为晚期胃癌患者, 且入组前均未接受过化疗治疗, 预计生存期不小于 3 个月, 肝肾功能正常者; 同时排除脑转移及脊髓转移者, 合并神经性或精神性疾病者, 合并严重细菌真菌感染者及未完成治疗周期者。其中对照组男 29 例, 女 19 例; 年龄 30~72(56.3 ± 4.2) 岁; 病程 1~11(7.5 ± 2.4) 年; TNM 分期: III 期 19 例, IV 期 29 例。观察组男 28 例, 女 20

例; 年龄 32~74(57.2 ± 4.5) 岁; 病程 1~13(8.1 ± 2.5) 年; TNM 分期: III 期 17 例, IV 期 31 例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。同时该研究方案经本院伦理委员会批准, 并在患者知情且自愿参与的前提下进行。

1.2 方法 对照组采用 OHLF3 方案治疗, 在治疗第 1 天给予草酸铂 135 mg/m², 静脉滴注 2 h; 第 1~3 天给予甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m², 静脉滴注 2 h; 同时第 1~3 天给予 5-氟脲嘧啶 400 mg/m², 静脉快速滴注, 再追加 500 mg/m², 静脉持续滴注 20 h; 第 1~5 天给予羟基喜树碱 5 mg/m², 静脉滴注 2 h。观察组在对照组 OHLF3 方案治疗的基础上, 于治疗第 1 天加给贝伐单抗 6 mg/kg², 静脉滴注治疗。两组均 3 周为 1 个疗程, 治疗 2、4 个疗程后观察疗效及不良反应情况。

1.3 观察指标 治疗 2、4 个疗程后观察两组患者肿瘤各方面的变化情况, 并分别于治疗前后抽取两组患者的静脉血, 分离获得其血清, 通过相应 ELISA 试剂盒测定患者血清肿瘤标志物糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 242(CA242)及癌胚抗原(CEA)水平^[3], 同时观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。

1.4 疗效评价标准 治疗 2、4 个疗程后按改良版实体瘤疗效评价标准(mRECIST)^[4]评价两组患者的临床疗效, 疗效分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、

部分缓解 (PR) 及完全缓解 (CR) 四个等级, 其中以临床收益率 (CBR) 来评价疗效, 计算公式采用 $CBR = (SD + PR + CR) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间和组内比较分别采用成组 t 检验和配对 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 观察组治疗 2、4 个疗程后临床收益率 (CBR) 分别为 81.3%、85.4%, 均显著高于对照组的 68.8%、72.9%, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 治疗前, 两组血清肿瘤标志物 CA19-9、CA242 及 CEA 水平比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后, 两组各肿瘤标志物水平均显著低于治疗前, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 且观察组各肿瘤标志物水平改善程度均显著优于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者不良反应情况比较 治疗期间, 对照组白细胞减少 4 例, 胃肠道反应 3 例, 周围神经损伤 2 例, 不良反应发生率为 18.8% (9/48); 观察组出现白细胞减少 3 例, 胃肠道反应 4 例, 周围神经损伤 1 例, 不良反应发生率为 16.7% (8/48), 两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗 2、4 个疗程后的临床疗效比较

[例 (%), $n = 48$]

组别	CR	PR	SD	PD	CBR
对照组					
2 疗程后	3 (6.3)	17 (35.4)	13 (27.1)	15 (31.2)	33 (68.8)
4 疗程后	5 (10.4)	18 (37.5)	12 (25.0)	13 (27.1)	35 (72.9)
观察组					
2 疗程后	8 (16.7)	19 (39.6)	12 (25.0)	9 (18.7)	39 (81.3)*
4 疗程后	10 (20.8)	21 (43.8)	10 (20.8)	7 (14.6)	41 (85.4)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平变化情况比较

(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA19-9	CA242	CEA
对照组	48			
治疗前		453 \pm 75	93 \pm 11	79 \pm 9
治疗后		258 \pm 53 [#]	61 \pm 10 [#]	32 \pm 7 [#]
观察组	48			
治疗前		461 \pm 78	95 \pm 12	82 \pm 11
治疗后		187 \pm 41 ^{#*}	35 \pm 8 ^{#*}	19 \pm 6 ^{#*}

注: 与本组治疗前比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

胃癌是一种在全球范围内均常见的恶性肿瘤疾

病, 其中亚洲的发病率居全球首位。而在我国, 约有 70% 以上胃癌患者在确诊时已属晚期, 且近几年来我国死于胃癌的患者每年约有 60 余万, 死亡率正逐年上升^[5], 因此提高晚期胃癌患者治疗的临床疗效已迫在眉睫。贝伐单抗于 2004 年 2 月获美国 FDA 批准上市, 是第一个上市的抗肿瘤血管生成类药物, 是一种高度人源化的抗血管内皮生长因子 (VEGF) 的鼠源单克隆 IgG-1 抗体, 其中 93% 肽段被人源肽链取代, 只保留了 7% 的鼠源互补决定区 (CDR) 肽链, 它能特异性结合人的 VEGF (瘤内新生血管形成的最强刺激因子), 阻止 VEGF 同内皮细胞表面受体 (KDR) 以及 Flt-1 的结合, 切断 VEGF 介导的信号通路, 从而抑制瘤内血管的形成达到治疗肿瘤的目的^[6-7]。OHLF3 方案中 5-氟脲嘧啶在体内能与脱氧胸嘧啶核苷合成酶、叶酸形成稳定的三联复合物, 竞争性抑制脱氧胸嘧啶核苷合成酶的活性, 使得一磷酸脱氧胸嘧啶核苷酸合成过程受阻, 抑制 DNA 的合成, 从而起到抗肿瘤作用, 而甲酰四氢叶酸钙本身无抗肿瘤活性, 但与 5-氟脲嘧啶联用能增强其活性; 同时草酸铂中的铂原子能与 DNA 链形成交链而阻断 DNA 的复制与转录, 但 I 型拓扑异构酶可将形成的交链切开, 解除铂对 DNA 的作用, 而羟基喜树碱是一种 I 型拓扑异构酶抑制剂, 与草酸铂联用能够加强其对 DNA 的作用^[8]。本研究结果显示, 观察组患者治疗 2、4 个疗程后的 CBR 分别为 81.3%、85.4%, 均显著高于对照组的 68.8%、72.9%, 差异有统计学意义; 治疗后两组各肿瘤标志物水平均显著降低, 且观察组上述指标改善程度均显著优于对照组, 差异均有统计学意义; 治疗期间两组不良反应总发生率比较无统计学意义, 与已有的研究结果相吻合^[9-10]。表明 OHLF3 方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌相比于单纯 OHLF3 方案治疗来说近期疗效更为显著; 且能够更为有效降低患者血清相关肿瘤标志物水平, 即联合治疗疗效显著; 同时联合治疗并不会增加不良反应发生率。

综上所述, OHLF3 方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌能够有效降低患者血清相关肿瘤标志物水平, 疗效显著, 安全可靠。

参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20 (3): 162 - 169.
- [2] 孙燕, 马胜林. 晚期胃癌药物治疗策略和展望 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17 (5): 395 - 398.
- [3] 陈思丹. 奥沙利铂联合贝伐单抗与卡培他滨方案治疗老年晚期胃癌疗效及安全性评估 [J]. 海南医学院报, 2014, 20 (4): 490.

骨大体评分情况,同时增进兔膝关节软骨组织学染色结果。提示,CPM 对兔 OA 具有显著的治疗作用,该结果与文献报道结果相一致。

软骨细胞凋亡所致的软骨退变在 OA 发生发展中起重要作用^[11-12]。然而,软骨细胞凋亡的机制至今尚未完全研究清楚,软骨细胞凋亡可能与多种信号通路相关,其中 PI3K/AKT 信号通路被认为是抗软骨细胞凋亡的重要信号通路^[13]。已知,紫草素可通过调节 PI3K/AKT 信号通过,从而降低白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞凋亡^[14]。那么,CPM 是否可通过调节 PI3K/AKT 信号通路,进而降低软骨细胞凋亡,从而对兔 OA 发挥治疗作用。本研究首先观察了 CPM 对兔软骨细胞凋亡情况的影响,结果显示,与模型组相比,治疗组软骨细胞凋亡率显著降低。进一步的机制研究显示,与模型组相比,治疗组软骨细胞 Akt 磷酸化水平显著升高。

综上所述,本研究结果证实 CPM 对兔 OA 具有明显的治疗作用,CPM 改善兔 OA 病情的机制可能是通过激活 PI3K/AKT 信号通路,进而降低软骨细胞凋亡,从而对兔 OA 发挥治疗作用。

参考文献

[1] García-Padilla S, Duarte-Vázquez MA, Gonzalez-Romero KE, et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium bicarbonate and calcium gluconate in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind clinical trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 114.

[2] Osajie FE, Yakubu K. A retrospective non-comparative analysis of the quality of care for osteoarthritis at the general out-patient department of Jos University Teaching Hospital, Nigeria[J]. J Family Med Prim Care, 2015, 4(2): 217 - 220.

[3] Tsohis KC, Bei ES, Papatianasiou I, et al. Comparative proteomic analysis of hypertrophic chondrocytes in osteoarthritis[J]. Clin Proteomics, 2015, 12(1): 12.

[4] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions [J]. Bull World Health Organ, 2003, 81(9): 646 - 656.

[5] Thomas CM, Fuller CJ, Whittles CE, et al. Chondrocyte death by apoptosis is associated with the initiation and severity of articular cartilage degradation [J]. Int J Rheum Dis, 2011, 14(2): 191 - 198.

[6] Xie GP, Jiang N, Wang SN, et al. Eucommia ulmoides Oliv bark aqueous extract inhibits osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 148 - 154.

[7] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(11): 1541 - 1546.

[8] Wittenberg RH, Schell E, Krehan G, et al. First-dose analgesic effect of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor lumiracoxib in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with celecoxib [NCT00267215] [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(2): R35.

[9] MacAuley D. Managing osteoarthritis of the knee [J]. BMJ, 2004, 329(7478): 1300 - 1301.

[10] Kitay GS, Koren MJ, Helfet DL, et al. Efficacy of combined local mechanical vibrations, continuous passive motion and thermotherapy in the management of osteoarthritis of the knee [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(10): 1269 - 1274.

[11] Chen Q, Zhang B, Yi T, et al. Increased apoptosis in human knee osteoarthritis cartilage related to the expression of protein kinase B and protein kinase Ca in chondrocytes [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2012, 50(1): 137 - 143.

[12] Huang JG, Xia C, Zheng XP, et al. 17 β -Estradiol promotes cell proliferation in rat osteoarthritis model chondrocytes via PI3K/AKT pathway [J]. Cell Mol Biol Lett, 2011, 16(4): 564 - 575.

[13] Tong KM, Shieh DC, Chen CP, et al. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF κ B/p300 binding in human synovial fibroblasts [J]. Cell Signal, 2008, 20(8): 1478 - 1488.

[14] Wang L, Gai P, Xu R, et al. Shikonin protects chondrocytes from interleukin-1 β -induced apoptosis by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 298 - 308.

收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2015-12-02 编辑: 周永彬

(上接第 380 页)

[4] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52 - 60.

[5] 付红伟, 孙涛, 井明晰. 贝伐单抗联合化学药物治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(1): 42 - 46.

[6] Kerbel RS. Tumor angiogenesis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(19): 2039 - 2049.

[7] 汪楠, 袁苏徐, 胡文杰, 等. 贝伐单抗联合 FOLFOX4 方案治疗 12 例初治失败转移性结肠癌的临床观察 [J]. 实用癌症杂志,

2012, 27(4): 376 - 378.

[8] 段仁慧, 孙晓琴, 赵九红. OHLF3 方案治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(15): 1180 - 1182.

[9] 刘德玲, 吴田, 张雪玲. 贝伐单抗联合 OHLF3 方案治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2013, 2(下): 836.

[10] 马宁, 周云. 贝伐单抗联合 OHLF3 方案治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(29): 175 - 176.

收稿日期: 2015-10-10 编辑: 王国品