

仙蟾片联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX6 方案治疗老年 HER2 阳性晚期胃癌的临床研究

杨 瑞, 白金娥, 杨宝龙*

延安市人民医院 肿瘤血液科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 观察仙蟾片联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX6 方案治疗老年表皮生长因子受体-2 (HER2) 阳性晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 1 月—2014 年 1 月在延安市人民医院就诊的老年 HER2 阳性晚期胃癌患者 212 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 106 例。两组患者均给予 mFOLFOX6 方案化疗, 每个治疗周期为 21 d。对照组在此基础上于第 1 天静脉滴注注射用曲妥珠单抗 8 mg/kg, 然后每个周期第 1 天给予 6 mg/kg。治疗组在对照组的基础上口服给予仙蟾片, 4 片/次, 3 次/d。两组患者均治疗 6 个周期。观察两组患者近期和远期疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清生化指标和不良反应。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率和控制率分别为 60.3%、78.3%, 均显著低于治疗组的 73.5%、89.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清纤维母细胞特异性蛋白-1 (FSP-1)、骨髓相关蛋白-14 (MRP-14)、趋化因子受体-4 (CXCR4) 和基质衍生因子-1 (SDF-1) 均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述血清生化指标明显低于对照组 ($P < 0.05$)。远期疗效结果显示, 对照组有效病例中平均无疾病进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS) 均分别明显小于治疗组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组的不良反应发生率均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 仙蟾片联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX6 方案治疗老年人表皮生长因子受体-2 (HER2) 阳性晚期胃癌患者临床疗效较好, 能够有效延长生存时间, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 仙蟾片; 注射用曲妥珠单抗; mFOLFOX6 方案; 人表皮生长因子受体-2; 晚期胃癌; 纤维母细胞特异性蛋白-1; 基质衍生因子-1; 无疾病进展生存时间; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1736-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.040

Clinical study on Xianchan Tablets combined with trastuzumab and mFOLFOX6 regimen in treatment of elderly with advanced gastric cancer of HER2 positive

YANG Rui, BAI Jin-e, YANG Bao-long

Department of Oncology Hematology, Yan'an People's Hospital, Yanan 716000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effects of Xianchan Tablets combined with trastuzumab and mFOLFOX6 in treatment of elderly with advanced gastric cancer of HER2 positive. **Methods** Patients (212 cases) with advanced gastric cancer of HER2 positive in Yan'an People's Hospital from January 2011 to January 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 106 cases. All patients were given mFOLFOX6 chemotherapy, and each treatment cycle was 21 d. Patients in the control group were iv administered with Trastuzumab Injection for the first day of each cycle, and the 1st time was 8 mg/kg, then 6 mg/kg. Patients in the treatment group were po administered with Xianchan Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 cycles. After treatment, the short-term and long-term efficacy was evaluated, the serum biochemical indexes and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and the clinical control rate were 60.3% and 78.3%, which were significantly lower than 73.5% and 89.6% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FSP-1, MRP-14, CXCR4 and SDF-1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum biochemical indexes in the treatment group after treatment was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Long-term efficacy result showed that the PFS and OS of valid cases in the control group were lower than those in the treatment group, with significant difference between two groups

收稿日期: 2017-11-09

作者简介: 杨 瑞 (1985—), 硕士, 主治医师, 研究方向为肿瘤内科。E-mail: yanmyangrui@126.com

*通信作者 杨宝龙, 工作于延安市人民医院。

($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rates in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xianchan Tablets combined with trastuzumab and mFOLFOX6 in treatment of elderly with advanced gastric cancer of HER2 positive has good effect, and can effectively prolong the survival time, which has a certain clinical application value.

Key words: Xianchan Tablets; Trastuzumab Injection; mFOLFOX6 regimen; HER2; advanced gastric cancer; FSP-I; SDF-1; PFS; adverse reaction

胃癌是我国发病率最高的老年消化道恶性肿瘤, 由于其早期多无明显症状, 故确诊时已发展至晚期阶段, 错过了外科手术机会^[1-2]。最新研究结果显示, 超过 7% 老年胃癌患者会在疾病的发展过程中出现人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的过度表达及扩增, 进而加剧癌症的进展^[3]。由此可见, HER2 阳性晚期胃癌已逐渐发展成为严重威胁老年人群生命健康的常见疾病。目前, 临床常采用抗 HER2 药物联合化疗治疗 HER2 阳性晚期胃癌, 尽管具有一定的效果, 但仍存在部分患者疗效较差、毒副作用较大等不足, 尤其是对于体质普遍较差的老年患者。因此, 如何对老年 HER2 阳性晚期胃癌给予有效的治疗是临床亟需解决的重要问题。曲妥珠单抗是一种抗 HER2 的单克隆抗体, 该药物可附着于 HER2 表面, 阻止人体表皮生长因子的附着作用, 最终阻断胃癌细胞的生长^[4]。mFOLFOX6 方案 (奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶) 是治疗包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的常用化疗方法, 具有治疗效果好、毒副作用相对较小等优点^[5]。仙蟾片具有较好的化痰散结、益气止痛等功效, 临床常用于治疗食道癌、胃癌及肺癌等多种类型恶性肿瘤^[6]。因此, 本研究考察了仙蟾片联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX6 方案治疗老年 HER2 阳性晚期胃癌患者化疗后的临床疗效, 并进一步分析了其对患者血清生化指标的影响, 期望为优化该疾病的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2011 年 1 月—2014 年 1 月在延安市人民医院就诊的老年 HER2 阳性晚期胃癌患者 212 例为研究对象。

纳入标准: 符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7] 中标准; 根据胃镜检查、病理学、影像学及分子生物学检测结果, 确诊为 HER2 阳性晚期胃癌的患者; 可通过 CT 或 PET 测量病灶大小的初治患者; KPS 评分 ≥ 70 分, 预计生存时间 ≥ 6 个月且需要采用 mFOLFOX6 方案化疗的患者; 通过延安市人民医院

伦理委员会批准, 本人与直系亲属均同意参与, 并签订知情同意书。

排除标准同时患有严重肝肾疾病、心血管疾病及凝血障碍等其他重大疾病的患者, 以及治疗期间还需接受其他抗肿瘤治疗的患者。

1.2 药物

注射用亚叶酸钙由开封康诺药业有限公司生产, 规格 100 mg/瓶, 产品批号 2010112819、2011042387、2013101142; 注射用奥沙利铂由浙江海正药业股份有限公司生产, 规格 50 mg/瓶, 产品批号 2010091285、2011061206、2013112321; 氟尿嘧啶注射液由宜昌人福制药有限公司生产, 规格 5 mL/瓶, 产品批号 2010061176、2011022106、2013101675; 注射用曲妥珠单抗由 Genentech Inc. 生产, 规格 440 mg (20 mL) /瓶, 产品批号 98111672、98117623、98241092; 仙蟾片由陕西东科制药有限责任公司生产, 规格 0.25 g/片, 产品批号 2010061298、2011041208、2013061201。

1.3 分组及治疗方法

随机将 212 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 106 例, 其中对照组男 59 例, 女 47 例; 年龄 60~74 岁, 平均年龄 (67.5 \pm 6.4) 岁; 病灶原发贲门部 25 例、胃小弯 38 例、胃窦 43 例; 低分化 21 例、中分化 38 例、高分化 37 例。治疗组男 56 例, 女 50 例; 年龄 60~75 岁, 平均年龄 (67.1 \pm 6.3) 岁; 病灶原发贲门部 23 例、胃小弯 41 例、胃窦 42 例; 低分化 24 例、中分化 36 例、高分化 36 例。两组患者性别、年龄、病灶原发部位和分化程度等一般情况比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组均于第 1 天静脉滴注注射用亚叶酸钙和注射用奥沙利铂, 分别取 400、85 mg/m² 加入 5% 葡萄糖溶液 500 mL, 滴注 3 h, 同时持续泵点氟尿嘧啶注射液 46 h, 2 800 mg/m², 每个治疗周期为 21 d。对照组在第 1 个周期第 1 天同时静脉滴注注射用曲妥珠单抗 8 mg/kg, 随后的每个化疗周期的第 1 天给予 6 mg/kg。治疗组在对照组治疗基础上口服给

予仙蟾片，4片/次，3次/d，两组均治疗6个周期。

1.4 疗效判定标准^[8]

完全缓解（CR）：治疗后，患者病灶长宽总和为0，即病灶完全消失且持续4周以上；部分缓解（PR）：治疗后，患者病灶长宽总和降低≥30%且持续4周以上；无改变（SD）：治疗后，患者病灶长宽总和降低<30%或增大<20%；进展（PD）：治疗后，患者出现了新病灶，或是病灶长宽总和增大≥20%。

有效率 = (CR + PR) / 总例数

控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 远期疗效判定

本研究远期疗效以总生存时间（OS）及无疾病进展生存时间（PFS）进行判定，其中总生存时间为治疗开始至患者死亡的总时间，而无疾病进展生存时间则为治疗开始至患者其他部位出现肿瘤进展的总时间。两组患者随访时间均为2年，随访方法为电话随访，随访频率为2个月一次。

1.6 观察指标

治疗前后，分别抽取两组患者静脉血，采用HJ-09型高速离心机分离血清（3 000 r/min，5 min），采用双抗体夹心法检测其中纤维母细胞特异性蛋白-1（FSP-1）及骨髓相关蛋白-14（MRP-14）含量，采用化学发光法检测其中趋化因子受体-4（CXCR4）和基质衍生因子-1（SDF-1）含量。

1.7 不良反应

采用世界卫生组织（WHO）对于化疗药物毒副

作用的统一标准^[9]，对两组患者治疗期间的毒副反应进行评价，主要评价指标包括肝肾功能、恶心呕吐和腹痛腹泻等。

1.8 统计分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验进行两两比较，采用Kaplan-Meier法比较两组患者OS及PFS情况。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

所有患者均按期完成治疗，无患者失访或死亡。治疗后，对照组患者完全缓解34例，部分缓解30例，无改变19例，有效率和控制率分别为60.3%、78.3%，治疗组完全缓解37例，部分缓解41例，无改变17例，有效率和控制率分别为73.5%、89.6%，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组血清生化指标比较

治疗后，两组患者血清FSP-1、MRP-14、CXCR4和SDF-1均明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；且治疗组上述血清生化指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者远期疗效比较

远期疗效中，对照组出现7例无效病例，其中6例自愿退出，1例失去联系；治疗组出现6例无效病例，其中3例自愿退出，2例失去联系，1例不配

表1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on the short-term efficacies between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	无改变/例	进展/例	有效率/%	控制率/%
对照	106	34	30	19	23	60.3	78.3
治疗	106	37	41	17	11	73.5*	89.6*

与对照组比较：* $P < 0.058$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血清生化指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on serum biochemical indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	FSP-1/(ng·L ⁻¹)	MRP-14/(mg·L ⁻¹)	CXCR4/(pg·L ⁻¹)	SDF-1/(ng·L ⁻¹)
对照	106	治疗前	49.46 ± 4.87	27.45 ± 2.97	35.37 ± 3.28	8.42 ± 1.21
		治疗后	28.15 ± 2.56*	10.21 ± 1.18*	18.24 ± 2.09*	3.26 ± 0.32*
治疗	106	治疗前	48.23 ± 4.96	27.92 ± 2.89	35.62 ± 3.31	8.49 ± 1.24
		治疗后	14.14 ± 1.45*▲	4.11 ± 0.41*▲	11.33 ± 1.16*▲	1.23 ± 0.13*▲

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

合随访工作。将上述患者剔除后，对照组和治疗组有效病例分别为 99、100 例。本研究远期疗效评价结果显示，对照组平均 PFS 为 (13.9±1.3) 个月，平均 OS 为 (16.5±1.7) 个月，均分别明显小于治疗组的 (17.2±1.9)、(20.1±2.5) 个月，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见图 1、2。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均出现了不同程度的不良反应，通过合理的对症治疗后均得到有效控制，未出现死亡等严重不良反应，且治疗组各项不良反应发生率均明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 3。

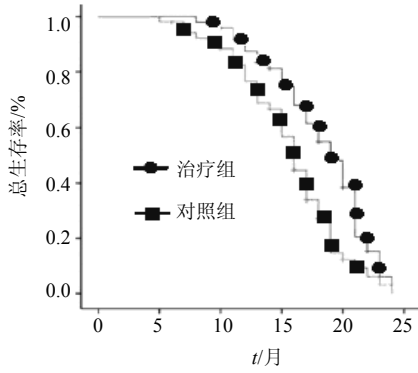


图 1 两组总生存时间比较

Fig. 1 Comparison on PFS between two groups

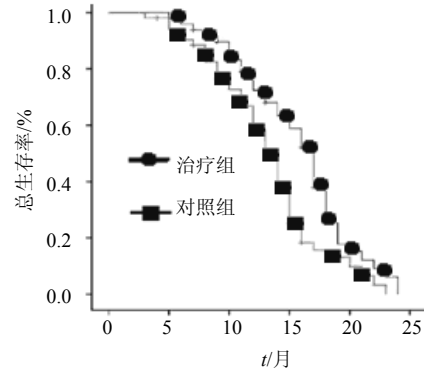


图 2 两组无疾病进展生存时间比较

Fig. 2 Comparison on OS between two groups

表 3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on the adverse reactions between two groups

组别	n/例	血小板减少				发生率/%
		I/例	II/例	III/例	IV/例	
对照	106	17	5	3	0	23.58
治疗	106	12	2	1	0	13.21*
组别	n/例	粒细胞减少				发生率/%
		I/例	II/例	III/例	IV/例	
对照	106	16	12	3	0	29.24
治疗	106	11	5	2	0	16.98*
组别	n/例	腹泻腹痛				发生率/%
		I/例	II/例	III/例	IV/例	
对照	106	24	9	3	0	33.96
治疗	106	16	1	5	0	20.75*
组别	n/例	恶心呕吐				发生率/%
		I/例	II/例	III/例	IV/例	
对照	106	23	18	5	0	43.39
治疗	106	15	7	3	0	23.58*
组别	n/例	头晕头痛				发生率/%
		I/例	II/例	III/例	IV/例	
对照	106	14	7	3	0	22.64
治疗	106	8	3	1	0	11.32*

与对照组比较: * $P<0.058$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

据不完全统计,我国超过 75%以上的老年胃癌患者确诊时已发展至癌症晚期,且其发病率仍呈不断增长的趋势,因此,尽可能的延长晚期胃癌患者的生存时间已成为肿瘤内科的当务之急^[10-12]。有研究表明,HER-2 阳性的晚期胃癌患者约占全部患者的 20%以上,该蛋白是人体中重要的表皮生长因子受体,在正常组织中仅能够少量表达,而在胃癌等多种类型肿瘤病灶中呈大量表达,并通过促进 VEGF 的表达来增加机体中 VEGF 含量,对于促进胃癌细胞的增殖、转移与浸润具有重要作用^[13-14]。目前,临床对于 HER-2 阳性晚期胃癌的治疗仍无统一方案,各大指南中并未对该类型疾病的治疗做出明确指导,仅在美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中指出可采用抗 HER2 药物联合化疗进行治疗,但对具体治疗方案及药物则未做出明确推荐,且对于体质较弱的老年人群治疗方法亦无详细阐述。因此,如何对老年 HER-2 阳性晚期胃癌进行有效的治疗是肿瘤内科亟需解决的重大课题。

美国食品药品监督管理局于 1998 年批准曲妥珠单抗用于治疗晚期转移性乳腺癌,通过近 20 年的实践,该药物的治疗疗效受到临床普遍的认同。近年来,采用曲妥珠单抗靶向治疗 HER-2 阳性胃癌引起了广大医务工作者的重视,尽管其对 HER-2 阳性胃癌细胞无明显的细胞毒作用,但该药物能够明显降低胃癌细胞中 HER-2 的表达,进而提高化疗药物的治疗效果,并通过阻断人体表皮生长因子对于 HER-2 的附着作用,从而阻断肿瘤细胞的生长与转移^[15-16]。mFOLFOX6 则是 NCCN 指南所推荐的晚期胃癌一线治疗方案,具有治疗效果好、毒副作用相对较轻等特点^[17]。仙蟾片主要由蟾酥、仙鹤草、半夏、马钱子粉、当归、人参、补骨脂、黄芪及郁金等中药组成,具有化痰散结及益气止痛等功效,临床常用于治疗胃癌、肺癌及食管癌等多种类型恶性肿瘤^[18]。本研究旨在通过比较仙蟾片联合曲妥珠单抗和单纯曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性晚期胃癌的近期与远期疗效,寻找一种更有效的 HER-2 阳性晚期胃癌的治疗方法。

有研究表明,FSP-1 可直接与微管蛋白等肿瘤细胞骨架组分相互作用,调节并激活癌细胞骨架动力学,在促进胃癌细胞的浸润与增殖中具有重要作用^[19]。MRP-14 在胃癌,食管癌及结肠癌等多种类型消化道恶性肿瘤中均出现高表达,其可促进肿瘤

细胞的生长及转移,并可拮抗化疗对于癌细胞的抑制作用^[20]。CXCR4 及 SDF-1 均最初发现于间质细胞,可对炎症产生一定的介导作用,而最新研究结果认为,上述蛋白亦与肿瘤增殖密切相关,SDF-1/CXCR4 构成的生物酶体系可对肿瘤的发生及发展产生较强的促进作用^[21]。由此可见,FSP-1、MRP-14、CXCR4 及 SDF-1 均是与胃癌发展密切相关的生化指标,观察其治疗前后变化情况可有效反映出药物的治疗效果。

本研究中,治疗组患者有效率和控制率均分别明显高于对照组,患者血清 FSP-1、MRP-14、CXCR4 及 SDF-1 含量均明显低于对照组,而平均 PFS 和平均 OS 则明显大于对照组,且各项毒副作用的发生率均明显低于对照组,提示仙蟾片可有效提高老年 HER-2 阳性晚期胃癌的治疗效果,改善肿瘤相关指标含量,延长患者生存时间及降低化疗所致毒副作用,对于该疾病的治疗具有重要意义。

综上所述,仙蟾片联合曲妥珠单抗和 mFOLFOX6 方案治疗老年 HER2 阳性晚期胃癌可有效提高治疗效果,延长患者生命,值得进行进一步研究。

参考文献

- [1] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [2] 季加孚, 陕飞, 苗儒林. 循证医学时代的胃癌进展 30 年回顾 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(2): 99-103.
- [3] 寇梦瑛, 王朝阳. Her-2 和胃癌诊疗进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(8): 1139-1141.
- [4] 赵红, 李小龙, 崔洁, 等. 曲妥珠单抗治疗胃癌的研究进展 [J]. *延安大学学报: 医学科学版*, 2012, 10(1): 25-27.
- [5] 李秀翠, 姜维美. mFOLFOX6 方案治疗 28 例进展期胃癌的临床研究 [J]. *安徽医药*, 2012, 16(1): 102-103.
- [6] 朱海洪, 李贻文, 杨婷, 等. 仙蟾片对肺癌患者 TNF- α 和 NK 活性的影响分析 [J]. *陕西中医*, 2014, 5: 569-572.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 第 2 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16.
- [8] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 22.
- [9] Shimizu T, Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse

- reaction of cancer treatment [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(6): 937-942.
- [10] Li Q, Jiang H, Li H, *et al*. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50656-50665.
- [11] 宋 杰, 陈凤格, 赵 伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(9): 704-707.
- [12] 冯 睿, 张小田, 杨 升. 胃癌靶向治疗的研究现状与进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(10): 1191-1196.
- [13] 王 霞. 内镜活检胃癌组织中 HER-2 蛋白表达及临床意义 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2017, 22(3): 307-310.
- [14] 陈锦章, 郑 航, 陈 斌, VEGF、HER-2 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(4): 617-619.
- [15] 李 新, 孙光斌. 曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌患者的疗效观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(44): 67-69.
- [16] 孙 杰, 潘赛英, 陈倩琪, 等. 曲妥珠单抗联合 FOLFIRI 治疗 HER2 阳性晚期胃癌的疗效观察 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(8): 1458-1460.
- [17] 马保来, 吕红凤. FOLFOX4 与 FOLFOX6 两种化疗方案治疗晚期胃癌的临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(9): 91-92.
- [18] 康 婷, 刘 敏, 鲍 慧, 等. 仙蟾片联合 GP 化疗方案治疗老年中晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(10): 1980-1984.
- [19] 苏 林, 辛 彦. E-cadherin 和 FSP-1/S100A4 在胃癌及其癌前病变中的表达与临床病理意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(12): 2903-2908.
- [20] 谢家泰, 曾志荣. bFGF 和 MRP-1 在胃癌中的表达及意义 [J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(5): 13-15.
- [21] 陈友权, 于燕妮. 胃癌中 SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 MMP-9 的表达及意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(2): 135-139.