

沙利度胺联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究

丁丽芳

丹阳市人民医院 肿瘤科, 江苏 镇江 212300

摘要: **目的** 探讨沙利度胺联合 XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月丹阳市人民医院收治晚期胃癌患者 180 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 90 例。对照组患者静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/m², 1 次/14 d, 同时口服卡培他滨片, 每次 1 250 mg/m², 2 次/d, 持续治疗 14 d。治疗组在对照组基础上睡前口服沙利度胺片, 200 mg/次, 1 次/d, 14 d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 KPS 评分及血管内皮生长因子(VEGF)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、神经纤毛蛋白-1(NRP-1)水平。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率为 35.6%, 显著低于治疗组的 51.1%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 KPS 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VEGF、ESM-1 和 NRP-1 水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组血清 VEGF、ESM-1 和 NRP-1 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺联合 XELOX 方案能够有效抑制肿瘤新生血管生成, 降低血清 ESM-1、NRP-1 表达, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 沙利度胺片; 注射用奥沙利铂; 卡培他滨片; 晚期胃癌; 血管内皮生长因子; 内皮细胞特异性分子; 神经纤毛蛋白-1

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)12-3274-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.043

Clinical study on thalidomide combined with XELOX regimen in treatment of advanced gastric cancer

DING Li-fang

Department of Oncology, Danyang People's Hospital, Zhenjiang 212300, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of thalidomide combined with XELOX regimen (oxaliplatin + capecitabine) in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (180 cases) with advanced gastric cancer in Danyang People's Hospital from January 2013 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 90 cases. Patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection, 130 mg/m², once every 14 d, and at the same time, they were po administered with Capecitabine Tablets, 1 250 mg/m², twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Thalidomide Tablets on the basis of the control group, 200 mg/time, once daily, and 14 d was a course of treatment, and they were treated for 2 courses of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the KPS scores, VEGF, ESM-1, and NRP-1 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate in the control group was 35.6%, which was significantly lower than 51.1% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the KPS scores in the treatment group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum VEGF, ESM-1, and NRP-1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thalidomide combined with XELOX regimen can effectively inhibit tumor neovascularization, reduce serum ESM-1, NRP-1 expression, which has a certain clinical application value.

Key words: Thalidomide Tablets; Oxaliplatin for injection; Capecitabine Tablets; advanced gastric cancer; VEGF; ESM-1; NRP-1

晚期胃癌在消化道恶性肿瘤发病率中约占 9.4%, 死亡率占恶性肿瘤的第 2 位^[1]。晚期胃癌患者错过了手术治疗的最佳时期, 化疗成为主要方案,

临床上以姑息性 XELOX 化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)作为一线治疗药物, 能够显著延长生存期, 改善生活质量。肿瘤生长和转移机制研究显示, 新

收稿日期: 2018-05-24

作者简介: 丁丽芳(1979—), 女, 江苏丹阳人, 副主任医师, 硕士, 主要从事肿瘤内科工作。E-mail: gswi352@163.com

生血管生成在胃癌的恶化过程中发挥重要作用, 抗血管生成药物能够抑制肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤生长转移, 与化疗药物联用, 可显著提高治疗效果。沙利度胺为谷氨酸衍生物, 具有抗炎、调节免疫和抗新生血管生成等作用, 联合化疗治疗晚期胃癌疗效显著^[2]。本研究观察沙利度胺联合XELOX方案治疗晚期胃癌的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2013年1月—2016年1月丹阳市人民医院肿瘤科收治的180例晚期胃癌患者为研究对象, 其中男104例, 女76例, 年龄40~70, 平均年龄(52.9±3.6)岁, 病程0.6~1.6年, 平均病程(1.0±0.4)年。本研究获得了丹阳市人民医院伦理委员会的批准。

纳入标准: 经细胞学或组织学证实为晚期转移胃癌; 不可手术切除; 年龄>18岁; 预计生存期>3月; 骨髓造血功能、肾功能、肝功能正常; 患者及其家属知情同意, 签订知情同意书。

排除标准: 合并其他严重基础性疾病; 治疗前2个月进行姑息性化疗; 治疗前4周使用本研究的化疗药物, 并伴有严重并发症; 血栓病史; 妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 药物

注射用奥沙利铂由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格50 mg/支, 产品批号00120512、00140412; 卡培他滨片由上海罗氏制药有限公司生产, 规格0.15 g/片, 产品批号SH1207、SH1402; 沙利度胺片由常州制药厂有限公司生产, 规格25 mg/片, 产品批号10120831、10140328。

1.3 分组和治疗方法

依据随机对照原则, 将患者分为对照组和治疗组, 每组各90例。其中对照组患者男50例, 女40例, 年龄40~68, 平均年龄(53.1±3.5)岁, 病程0.6~1.6, 平均病程(1.0±0.4)年, 腺癌66例, 鳞腺癌12例, 印戒细胞癌14例, 未分化癌2例, ECOG得分(0.5±0.6)分, 受累器官(1.6±0.8)个。治疗组患者男54例, 女36例, 年龄40~70, 平均年龄(52.3±3.3)岁, 病程0.6~1.5, 平均病程(1.0±0.3)年, 腺癌62例, 鳞腺癌14例, 印戒细胞癌12例, 未分化癌2例, ECOG得分(0.6±0.4)分, 受累器官(1.5±0.5)个。两组患者基本资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者入院后进行整体评价, 记录症状、病史、体检和身体状况, 并进行白细胞计数、心电图、CT和血清学检查。对照组患者静脉滴注注射用奥沙利铂, 130 mg/m², 1次/14 d, 同时口服卡培他滨片, 每次1 250 mg/m², 2次/d。治疗组在对照组基础上睡前口服沙利度胺片, 200 mg/次, 1次/d。14 d为1个疗程, 连续治疗2个疗程。

1.4 疗效评判标准^[3]

完全缓解(CR): 靶病灶完全消失, 肿瘤标志物正常, 未出现新病灶, 且维持时间不得低于4周; 部分缓解(PR): 所有靶病灶的最大径和减少30%以上, 维持时间不得低于4周; 稳定(SD): 所有靶病灶的最大径和缩小低于30%或增大低于20%; 进展(PD): 出现新病灶, 或所有靶病灶的最大径和增大≥20%。

$$\text{客观缓解率(ORR)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{临床获益率(CBR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

记录生存期(OS, 随机分组至死亡的时间)和无进展生存期(PFS, 随机分组至肿瘤进展PD或死亡的时间)。采用KPS功能状态评分标准^[4]评估患者治疗前后生活质量, 总分100分, 分值越高, 患者体力和生活质量越好。治疗前后取空腹肘静脉血, 3 500 r/min离心10 min, 取上清, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、神经纤毛蛋白-1(NRP-1)水平, 试剂盒分别购自于上海拜力生物科技有限公司、法国Lunginnovl公司、北京盛齐扬恒生物科技有限公司, 具体操作参照说明书进行, 检测控制批内差异在7%以内, 批间差异在10%以内。

1.6 不良反应观察

记录治疗期间不良反应, 依据美国国立癌症研究所常见毒性反应(NCI-CTCAE)标准评定, 分为0~4级, 对比两组患者3~4级重度不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

本研究的数据分析采用SPSS 19.0, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验比较, 等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组CR 6例, PR 26例, SD 36例, PD 22例, ORR为35.6%, CBR为75.6%, 治疗组

CR 8 例, PR 38 例, SD 32 例, PD 12 例, ORR 为 51.1%, CBR 为 86.7%, 两组 ORR 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VEGF、ESM-1 和 NRP-1 水平比较

治疗后, 两组患者 VEGF、ESM-1 和 NRP-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血清 VEGF、ESM-1

和 NRP-1 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 KPS 评分比较

治疗后, 两组 KPS 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 KPS 评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	90	6	26	36	22	35.6	75.6
治疗	90	8	38	32	12	51.1*	86.7

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清 VEGF、ESM-1 和 Neuropilin-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum VEGF, ESM-1, Neuropilin-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		ESM-1/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		NRP-1/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	90	0.37 \pm 0.14	0.34 \pm 0.07*	1.12 \pm 0.37	0.90 \pm 0.12*	19.4 \pm 2.4	16.3 \pm 2.0*
治疗	90	0.37 \pm 0.13	0.30 \pm 0.12* [▲]	1.11 \pm 0.34	0.70 \pm 0.06* [▲]	19.8 \pm 2.3	13.4 \pm 2.2* [▲]

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

表 3 两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on KPS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	90	70.9 \pm 5.7	77.8 \pm 2.4*
治疗	90	71.1 \pm 5.4	82.5 \pm 2.5* [▲]

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

2.4 两组 OS 和 PFS 比较

两组患者随访 10~18 个月, 对照组和治疗组 OS 分别为 17.3、16.9 个月, 两组比较差异无统计学意义; 两组患者 PFS 分别为 8.8、8.0 个月, 两组比较差异无统计学意义, 见图 1。

2.5 两组不良反应比较

对照组恶心、呕吐 11 例, 腹泻 11 例, 虚脱乏力 18 例, 感觉异常 6 例, 肝损伤 9 例, 白细胞减少 7 例, 血小板减少 7 例, 性粒细胞减少 5 例, 3~4 级不良反应总发生率为 82.22%; 治疗组恶心、呕吐 5 例, 腹泻 8 例, 虚脱乏力 12 例, 感觉异常 7 例,

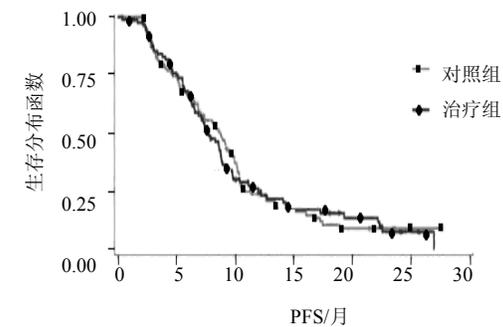
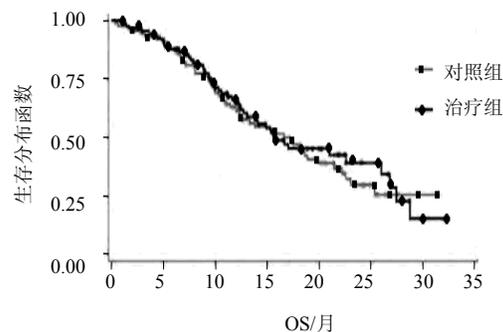


图 1 两组 OS 和 PFS 比较

Fig. 1 Comparison on OS and PFS between two groups

肝损伤 8 例，白细胞减少 5 例，血小板减少 6 例，性粒细胞减少 4 例，3~4 级不良反应总发生率为 61.11%，两组比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组 3~4 级不良反应比较

Table 4 Comparison on grade 3—4 adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	腹泻/例	虚脱乏力/例	感觉异常/例	肝损伤/例	白细胞减少/例	血小板减少/例	中性粒细胞减少/例	发生率/%
对照	90	11	11	18	6	9	7	7	5	82.22
治疗	90	5	8	12	7	8	5	6	4	61.11

3 讨论

胃癌是最常见的消化系统肿瘤，具有发病率高、早期发现率低、手术切除率低、生存率低等特点。我国胃癌发病率和死亡率高达世界平均水平的 2 倍，发病率居于肺癌、结直肠癌和乳腺癌之后，死亡率仅次于肺癌。

由于胃癌就诊时多已达到晚期，很难手术切除，因此，化疗成为治疗的主要手段。胃癌是对化疗相对敏感的肿瘤，与最佳支持治疗相比，化疗可将中位生存期由 3~5 个月延长至 7.5~12 个月。然而，胃癌发病机制复杂，受多种信号通路调控，单独的化疗治疗胃癌疗效有限，且化疗药物毒副作用显著。随着胃癌发病机制研究的深入，各种相应的信号通路抑制剂治疗晚期胃癌已成为临床研究热点^[5]。据报道^[6]，肿瘤组织生长、增殖、转移和预后与血管生成密切相关，VEGF 能够促进肿瘤血管生成，介导胃癌组织的侵袭和转移，是胃癌治疗的重要靶点之一。沙利度胺为谷氨酸衍生物，具有抗炎、调节免疫功能、抗血管生成等多种作用，主要通过以下信号通路刺进肿瘤细胞凋亡，发挥抗肿瘤效果^[7]：抑制 bFGF 和 VEGF 等血管生成因子表达，抑制肿瘤血管新生；促进肿瘤坏死因子- α mRNA 降解，抑制肿瘤坏死因子- α mRNA 合成，减少 IL-6 的产生，从而抑制肿瘤增殖和生长；诱导细胞毒 T 细胞增殖，减少血清 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞，进而增加 IL-2 和 IFN- γ 表达，直接杀死肿瘤细胞等。动物实验显示，沙利度胺与化疗具有协同作用^[8]，张艳芳等^[9]采用沙利度胺辅助顺铂、多西他赛化疗治疗晚期胃癌，患者血清 VEGF 显著降低，治疗总有效率提高。梁万霞等^[10]发现沙利度胺辅助 DOF 化疗方案较单独的 DOF 化疗近期有效率和中位疾病进展时间改善，患者生活质量提高。

本研究结果表明，治疗组客观缓解率及治疗前 KPS 评分高于对照组，组间生存期和无进展生存期

差异无统计学意义，表明沙利度胺辅助 XELOX 化疗能够提高晚期胃癌治疗总有效率，改善患者体力和生活质量，但患者生存期和无进展生存期尚未获益。联合用药后客观缓解率显著提高，与沙利度胺抗肿瘤效应有关，生存期无明显改善，可能是因为患者长期疗效受患者心理作用、术后护理以及治疗依从性等多因素影响。在不良反应方面，组间 3~4 级不良反应率比较差异无统计学意义，表明沙利度胺辅助 XELOX 化疗安全性良好。沙利度胺常见不良反应为轻度便秘、疲乏等，剂量 < 200 mg/d 时不良反应轻微，剂量 \geq 400 mg/d 时不良反应率迅速增高^[11]。

肿瘤血管生成方面，肿瘤组织通过自分泌途径分泌 VEGF，转化为活性形式 VEGF165 后，与受体特异性结合促进肿瘤细胞增殖。NRP-1 是一种跨膜糖蛋白，为 VEGF 的共受体，调节 VEGF 与 VEGF-2 受体结合，加强 VEGF165 诱导的有丝分裂原性和内皮细胞趋化，诱导新生血管生成，在胃癌组织中高表达。NRP-1 与 VEGF 家族成员结合则促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖，与 Sema 家族成员结合则抑制肿瘤血管生成和肿瘤增殖^[12]。ESM-1 为新发现的内皮细胞特异性因子，其 DS 链通过与 FGF-2 结合促进 FGF-2 依赖的血管内皮细胞增殖并增加血管通透性，从而促进肿瘤血管生成^[13]。研究显示，ESM-1 为晚期胃癌治疗的潜在靶点^[14]，NRP-1 抑制剂抑制肿瘤胃癌增殖已获得动物和细胞实验证实^[15]。本研究中，晚期胃癌患者治疗后血清 VEGF、ESM-1、NRP-1 显著降低，表明沙利度胺辅助化疗能够下调血清 VEGF、ESM-1、Neuropilin-1 表达。沙利度胺是肿瘤血管生成抑制剂，能够直接抑制 VEGF 表达，血清 VEGF 降低，导致肿瘤组织高表达的 NRP-1 与 VEGF 结合减少，与 Sema 家族成员结合相对增加，肿瘤血管生成受到抑制，肿瘤细胞趋向于凋亡。胃癌实体瘤的减少导致肿瘤组织分泌

的 NRP-1 水平降低。在 ESM-1 方面, VEGF 表达减少, 可通过 3-磷酸肌醇激酶-Akt 信号通路下调 ESM-1 表达。另外, 沙利度胺抑制血管生成, 能够下调 FGF-2 的表达, 而 ESM-1 可与 FGF-2 结合发挥生物学作用, 低浓度的 FGF-2 可反馈性地引起 ESM-1 表达降低。

综上所述, 沙利度胺联合 XELOX 化疗能够有效抑制肿瘤新生血管生成, 降低血清 ESM-1、Neuropilin-1 表达, 使得晚期胃癌患者临床获益, 肿瘤反应率提高, 安全性良好, 对于晚期胃癌治疗具有重要价值。

参考文献

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- [2] Li Y, Chu Y, Song R, *et al.* Thalidomide combined with chemotherapy in treating elderly patients with advanced gastric cancer [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(5): 499-505.
- [3] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 846
- [4] 柏 和. 基层医生肿瘤诊治手册 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 356.
- [5] Park D J, Thomas N J, Yoon C, *et al.* Vascular endothelial growth factor a inhibition in gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 33-42.
- [6] Abdel-Rahman O. Targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in gastric cancer: preclinical and clinical aspects [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 93(1): 18-27.
- [7] 杨建刚, 陈继正, 赵参军, 等. 沙利度胺在治疗晚期实体肿瘤中的应用及研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(11): 1805-1809.
- [8] Ock C Y, Oh D Y, Lee J, *et al.* Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 597-606.
- [9] 张艳芳, 李江丽, 孙 静, 等. 沙利度胺辅助顺铂与多西他赛化疗对中晚期胃癌患者血清 MMP-9, VEGF 水平变化的影响 [J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(8): 140-142.
- [10] 梁万霞, 顾康生. 沙利度胺联合 DOF 方案与单纯 DOF 方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3): 277-279.
- [11] 史 红, 张 岩. 沙利度胺不良反应 14 例文献分析 [J]. *中国病案*, 2017, 18(3): 106-109.
- [12] Tang D, Gao J, Wang S, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1889-1899.
- [13] Xu R J. Effect of preoperative S-1 combined with regional transcatheter arterial chemoembolization on malignant degree of locally advanced gastric cancer [J]. *J Hainan Medl Univ*, 2016, 22(14): 109-113.
- [14] Lv Z, Fan Y, Chen H, *et al.* Endothelial cell-specific molecule-1: a potential serum marker for gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 10497-10502.
- [15] Zhang H, He C X, Han S, *et al.* The prognostic value of neuropilin-1 in various cancers: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(7): 13942-13949.