

# 卡培他滨联合化疗治疗进展期结肠癌疗效及其对血清VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平的影响

刘拥征, 王伟, 蒋丽琴

刘拥征, 王伟, 蒋丽琴, 南华大学附属第二医院肿瘤血液内科 湖南省衡阳市 421001

刘拥征, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘拥征设计; 研究过程由刘拥征、王伟及蒋丽琴操作完成; 数据测定和分析由王伟完成; 论文写作由刘拥征完成。

通讯作者: 刘拥征, 主治医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院肿瘤血液内科。

fengjh197108@163.com

电话: 0734-8899680

收稿日期: 2014-09-12 修回日期: 2014-10-27

接受日期: 2014-11-12 在线出版日期: 2014-12-18

## Capecitabine-based combination chemotherapy for advanced colon cancer: Curative effect and influence on serum VEGF, TNF $\alpha$ and IL-2 levels

Yong-Zheng Liu, Wei Wang, Li-Qin Jiang

Yong-Zheng Liu, Wei Wang, Li-Qin Jiang, Department of Tumor Blood Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of South China University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Yong-Zheng Liu, Attending Physician, Department of Tumor Blood Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital of South China University, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hunan Province, China. fengjh197108@163.com

Received: 2014-09-12 Revised: 2014-10-27

Accepted: 2014-11-12 Published online: 2014-12-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinical effect of capecitabine-based combination chemotherapy in patients with advanced colon carcinoma and its effects on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-2 (IL-2).

**METHODS:** Ninety patients with advanced colon carcinoma who met the inclusion criteria were divided into two groups equally according to therapeutic scheme. The control group was treated with 5-fluorouracil and oxaliplatin, while the observation group was treated with capecitabine and oxaliplatin. The curative ef-

ficacy, serum levels of VEGF, TNF- $\alpha$ , and IL-2, and the rates of adverse reactions were observed and compared.

**RESULTS:** The observation group had a therapeutic efficiency ratio (TER) of 75.6%, which was significantly higher than 53.3% in the control groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, concentration of serum VEGF, TNF- $\alpha$  and IL-2 in the two groups were all reduced ( $P < 0.05$  for all). In comparison with the control group, concentration of VEGF was statistically lower, while concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-2 were statistically higher in the observation group ( $P < 0.05$  for all). As to adverse reactions, the rates of leucopenia, diarrhea, nausea, peripheral neuritis and alopecia were comparable between the two groups ( $P > 0.05$  for all).

**CONCLUSION:** Combined treatment with capecitabine with oxaliplatin for advanced colon carcinoma is effective, which can increase TER, reduce tumor neovascularization and improve immunological function with minor adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Capecitabine; Oxaliplatin; Advanced colon carcinoma; Vascular endothelial growth factor; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Interleukin-2

Liu YZ, Wang W, Jiang LQ. Capecitabine-based combination chemotherapy for advanced colon cancer: Curative effect and influence on serum VEGF, TNF $\alpha$  and IL-2 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(35): 5567-5571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5567.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5567>

## 摘要

**目的:** 探讨卡培他滨联合化疗治疗进展期结肠癌疗效及其对血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、

## 背景资料

目前, 治疗进展期结肠癌的化疗方案较多, 但疗效差异大, 且缺乏统一的标准。奥沙利铂是第3代铂类抗癌药, 与DNA结合并产生铂链复合物的速度更快, 因此对结肠癌的有效率和毒性作用要好于前两代铂类化合物。卡培他滨是新型的口服氟尿嘧啶制剂, 可优先在肿瘤细胞内转化成高浓度的5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)而发挥抗肿瘤作用, 因此, 对机体其他部位细胞的损伤更小。

## 同行评议者

郭伟, 教授, 河北医科大学第四医院河北省肿瘤医院研究所病理研究室

### 研发前沿

目前结肠癌术后辅助化疗标准方案的疗效有限,探索高效、低毒、对免疫功能影响更小的化疗组合是目前研究的热点之一。

肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-2(interleukin-2, IL-2)水平的影响。

方法: 90例符合纳入标准的进展期结肠癌患者按治疗方案分为对照组( $n = 45$ )和观察组( $n = 45$ )。对照组给予5-氟尿嘧啶+奥沙利铂治疗, 观察组给予卡培他滨+奥沙利铂治疗。观察比较两组临床疗效、血清VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平及不良反应发生情况。

结果: 观察组的总有效率为75.6%, 明显高于对照组53.3%的总有效率, 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平均有不同程度下降, 且与对照组相比, 观察组VEGF明显下降, TNF- $\alpha$ 、IL-2水平明显升高, 比较差异都有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。不良反应方面, 白细胞减少、腹泻、恶心、末梢神经炎及脱发等不良不良反应发生率组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

结论: 卡培他滨联合奥沙利铂是进展期结肠癌的一种有效治疗方案, 可以提高治疗有效率, 减少肿瘤血管新生, 改善免疫功能, 且不良反应轻, 这可能与患者体内VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平改善有关, 临床上值得进一步研究。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 卡培他滨; 奥沙利铂; 进展期结肠癌; 血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 白介素-2

核心提示: 本文结果表明, 卡培他滨联合奥沙利铂可以提高治疗进展期结肠癌的总有效率, 改善免疫功能, 且不良反应较轻, 这可能与改善患者体内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )和白介素-2(interleukin-2)水平有关。

刘拥征, 王伟, 蒋丽琴. 卡培他滨联合化疗治疗进展期结肠癌疗效及其对血清VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(35): 5567-5571 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5567.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5567>

## 0 引言

结肠癌是临床上常见的消化系肿瘤, 常表现为腹痛、便血、食欲减退等症状, 缺乏特异性, 多数患者确诊时病程已发展至中晚期, 失去了手

术最佳时机, 多数采用化疗药物进行治疗<sup>[1,2]</sup>。然而, 化疗药物治疗方案虽多, 但疗效差异大, 多数药物在杀伤癌细胞的同时会不可避免地造成机体免疫功能下降, 严重影响治疗效果<sup>[3,4]</sup>。因此, 寻找既能提高疗效, 又能减少免疫功能损害的化疗方案是目前亟待解决的难题和关注的焦点。本研究旨在探讨卡培他滨联合化疗治疗进展期结肠癌疗效及其对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-2(interleukin-2, IL-2)水平的影响, 以期对结肠癌的化疗选药提供一定临床依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-01/2013-12南华大学附属第二医院肿瘤科收治的进展期结肠癌患者共90例, 按治疗方案分为对照组( $n = 45$ )和观察组( $n = 45$ )。入选标准: (1)经病理学确诊为进展期结肠癌, 具有可测量的病灶; (2)Karnofsky评分均 $\geq 60$ 分; (3)血常规、肝肾功能无异常, 无化疗药物应用禁忌; (4)预计生存时间超过6 mo。排除标准包括: 排除血液系统、风湿免疫系统等相关慢性及自身免疫性疾病。本研究经南华大学附属第二医院伦理委员会批准同意。患者或家属对具体化疗方案知情同意, 签署知情同意书, 自愿参与本研究。对照组男31例, 女14例, 年龄45-67岁, 平均年龄54.6岁 $\pm 6.1$ 岁, 病程0.5-4.0年, 平均病程3.1年 $\pm 0.5$ 年, 其中高分化腺癌16例, 中分化腺癌19例, 黏液腺癌7例, 印戒细胞癌3例。观察组男29例, 女16例, 年龄44-69岁, 平均年龄55.2岁 $\pm 6.6$ 岁, 病程0.5-4.5年, 平均病程3.3年 $\pm 0.6$ 年, 其中高分化腺癌14例, 中分化腺癌21例, 黏液腺癌6例, 印戒细胞癌4例。性别、年龄、病程及分型等一般资料组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 具有可比性。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)(海南中化联合制药工业股份有限公司, 国药准字: H20051627), 奥沙利铂(南京制药厂有限公司, 国药准字: H20000685), 卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20123446)。相关试剂盒购自上海蒋莱生物科技有限公司。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予5-Fu+奥沙利铂治疗, 具体方案: 每周的第1至5天应用5-Fu 500 mg/m<sup>2</sup>,

### 相关报道

Aztec等报道采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗中老年晚期结肠癌, 总有效率为53.5%, 好于单药治疗, 且患者不良反应发生率较少, 与本研究相比总有效率低, 可能是本研究中入选患者年龄相对较低, 身体素质较好所致。

表 1 两组临床疗效比较 ( $n=45, n(\%)$ )

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率
对照组	11(24.4)	13(28.9)	14(31.1)	7(15.6)	24(53.3)
观察组	16(35.6)	18(40.0)	7(15.6)	4(8.9)	34(75.6) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组治疗前后VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平比较 ( $n=45, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{pg/mL}$ )

分组	时间	VEGF	TNF- $\alpha$	IL-2
对照组	治疗前	401.2 $\pm$ 29.7	217.8 $\pm$ 28.7	72.9 $\pm$ 8.2
	治疗后	257.4 $\pm$ 45.6 <sup>a</sup>	105.4 $\pm$ 25.8 <sup>a</sup>	37.6 $\pm$ 9.2 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	405.7 $\pm$ 35.4	214.5 $\pm$ 32.3	75.4 $\pm$ 10.1
	治疗后	192.5 $\pm$ 41.9 <sup>ce</sup>	182.2 $\pm$ 26.1 <sup>ce</sup>	58.4 $\pm$ 7.6 <sup>ce</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组治疗前; <sup>c</sup> $P<0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>e</sup> $P<0.05$  vs 观察组治疗前. VEGF: 血管内皮生长因子; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; IL-2: 白介素2.

静脉滴注4 h, 并于每周第1天应用奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注4 h. 对照组给卡培他滨+奥沙利铂治疗, 具体方案: 卡培他滨2500 mg/(m<sup>2</sup>·d), 分2次口服, 连续口服2 wk, 停药1 wk, 并于每周第1天应用奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注4 h. 3 wk为1个周期, 共2个周期.

**1.2.2 疗效评价及观察指标:** 根据美国癌症研究所实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)疗效评估方法(2000年)评价临床近期疗效<sup>[5]</sup>, 包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD), CR和PR均为治疗有效. 采用Elisa法检测比较治疗前后两组患者VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平, 治疗期间观察记录并比较两组患者的不良反应发生情况.

**统计学处理** 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 采用 $t$ 检验比较分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验比较分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 观察组的总有效率为75.6%, 明显高于对照组53.3%的总有效率, 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

**2.2 两组治疗前后VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平**

**比较** 治疗前, 两组VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 治疗后, 两组上述水平均有不同程度下降(均 $P<0.05$ ). 治疗后, 与对照组相比, 观察组VEGF明显下降, TNF- $\alpha$ 、IL-2水平明显升高, 均有统计学差异(均 $P<0.05$ )(表2).

**2.3 两组不良反应比较** 两组白细胞减少、腹泻、恶心、末梢神经炎及脱发等不良反应发生率组间比较无统计学差异(均 $P>0.05$ )(表3).

## 3 讨论

随着不良生活方式及环境的影响, 结肠癌的发病率呈现出逐年上升的趋势, 已经成为了常见的消化系恶性肿瘤, 严重威胁患者的健康及生命. 手术是该疾病的主要治疗手段, 但该疾病早期临床表现缺乏特异性, 高达30%-40%的患者确诊时病情已经发展至中晚期, 手术治疗发生复发和转移的风险高, 故化疗具有非常重要的地位<sup>[6]</sup>. 目前, 治疗进展期结肠癌的化疗方案较多, 但疗效差异大, 且缺乏统一的标准. 另一方面, 化疗药物会不同程度降低机体的免疫功能, 对治疗带来严重的不良影响<sup>[7]</sup>. 因此, 化疗方案的选择对进展期结肠癌的治疗具有重要的临床意义, 理想的化疗方案在有效杀伤癌细胞, 具有高治疗有效率的同时应不明显损害机体免疫功能.

### 创新亮点

国内已普遍开展卡培他滨联合奥沙利铂针对结肠癌的治疗, 但少见联合用药对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-2(interleukin-2, IL-2)等细胞因子的影响, 本文可提供参考.

### 应用要点

本文初步探索了卡培他滨联合奥沙利铂治疗进展期结肠癌的疗效和不良反应情况, 可能与对血清VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平的影响有关, 进一步的研究有待更多样本的观察.



## 名词解释

VEGF: 血管内皮生长因子, 是公认的促血管生成因子, 有研究表明, VEGF水平的高低与结肠癌的疗效及预后密切相关。

表 3 两组不良反应情况比较 [ $n = 45, n(\%)$ ]

分组	分度	白细胞减少	腹泻	恶心	末梢神经炎	脱发
对照组	0度	14(31.1)	8(17.8)	10(22.2)	11(24.4)	13(28.9)
	I度	6(13.3)	5(11.1)	5(11.1)	5(11.1)	5(11.1)
	II度	4(8.9)	1(2.2)	3(6.7)	3(6.7)	3(6.7)
	III度	0(0.0)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)	0(0.0)
	IV度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	合计	24(53.3)	14(31.1)	20(44.4)	18(40.0)	21(46.7)
观察组	0度	13(28.9)	6(13.3)	10(22.2)	7(15.6)	11(24.4)
	I度	5(11.1)	3(6.7)	4(8.9)	4(8.9)	3(6.7)
	II度	3(6.7)	2(4.4)	2(4.4)	1(2.2)	2(4.4)
	III度	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	0(0.0)
	IV度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	合计	21(46.7)	11(24.4)	17(37.8)	12(26.7)	16(35.6)

5-Fu是结肠癌常用的化疗药物, 在体内可以抑制胸苷酸合成酶而抑制DNA的合成, 从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[8]</sup>。奥沙利铂是第三代铂类化合物, 能够抑制DNA的复制而导致肿瘤细胞凋亡, 其在消化系肿瘤治疗的地位已经得到了公认<sup>[9]</sup>。目前, 关于二者联合治疗消化系肿瘤的报道逐渐增多, 但疗效有待进一步提高<sup>[10]</sup>。卡培他滨是新型的口服氟尿嘧啶制剂, 可以优先在肿瘤细胞内转化成5-Fu而发挥抗肿瘤作用, 较5-Fu更具特异性, 对机体其他部位的损害更小<sup>[11]</sup>。王曙光等<sup>[12]</sup>等应用卡培他滨单药治疗老年晚期结肠癌取了一定疗效, 且不良反应轻。本研究中, 卡培他滨联合奥沙利铂组的总有效率为75.6%, 明显高于对照组, 且高于蒲东升<sup>[13]</sup>报道的53.6%的总有效率, 可能与该研究中研究对象相对年轻, 自身免疫力更强有关。同时治疗过程中不良反应轻, 表明该联合方案因卡培他滨的选择性抗肿瘤作用而具有较高的治疗疗效。

肿瘤的生长增殖、侵袭及转移等生物学行为依赖于新生肿瘤血管输送充足的氧气和营养, 而肿瘤血管的新生涉及到血管生成因子和抑制因子间的动态平衡。VEGF是公认的促血管生成因子, 结肠癌患者中该因子水平显著高于健康人群<sup>[14]</sup>。研究表明, VEGF水平的高低与结肠癌的疗效及预后密切相关<sup>[15]</sup>。进一步的研究显示, 肿瘤患者存在以细胞免疫为主的抗肿瘤机制, 主要由TNF- $\alpha$ 、IL-2等细胞因子调节<sup>[16]</sup>。在应用化疗药物后, 其水平会明显下降, 免疫功能

受到损害, 影响治疗效果<sup>[17]</sup>。因此, 降低VEGF表达, 提高TNF- $\alpha$ 、IL-2细胞因子水平, 可以减少肿瘤血管新生, 改善患者的免疫功能, 提高肿瘤治疗疗效。然而, 目前关于卡培他滨联合奥沙利铂对VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-2影响的相关报道较少。本研究中, 与对照组相比, 卡培他滨联合奥沙利铂治疗组VEGF明显下降, TNF- $\alpha$ 、IL-2水平明显升高, 表明该治疗方案可以有效减少结肠癌的肿瘤血管新生, 改善免疫功能, 从而提高治疗疗效。

总之, 卡培他滨联合奥沙利铂是进展期结肠癌的一种有效治疗方案, 可以提高治疗有效率, 改善免疫功能, 且不良反应轻, 这可能与改善患者体内VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平有关, 值得进一步深入研究。

## 4 参考文献

- 伍雯. 膳食结构改变与结肠癌风险相关性的研究进展. 肠外与肠内营养 2014; 21: 55-59
- 王润红. 50例进展期结肠癌新辅助化疗的疗效及对预后的影响. 中国实用医刊 2014; 41: 26-27
- 徐匹夫. 奥沙利铂联合化疗治疗结肠癌的疗效分析. 医学综述 2014; 20: 1883-1885
- 曾琛, 邓晓明, 杜纪英, 崔伟峰. 中西医结合治疗中晚期结肠癌61例. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 335-337
- 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST. 循证医学 2004; 4: 85-90, 111
- Miller P, Kypri K. Why we will not accept funding from Drinkwise. Drug Alcohol Rev 2009; 28: 324-326 [PMID: 19489993 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181a93c39]
- 楼亭. 康艾注射液对结肠癌化疗患者免疫功能的影响. 陕西中医 2014; 35: 461-462, 463

- 8 郭经锋, 张铂, 吴锋, 王兵, 邢灰, 朱观宇, 聂向阳, 彭静. 多西他赛联合奈达铂、氟尿嘧啶治疗晚期食管癌的临床观察. 癌症 2010; 29: 348-352
- 9 董宁宁, 王明玉, 张琼, 刘志芳. 奥沙利铂联合卡培他滨一线治疗晚期转移性胃癌的临床疗效观察. 肿瘤防治研究 2009; 36: 1057-1059
- 10 李滨, 汪丽燕. 奥沙利铂联合5-FU/CF方案治疗晚期结肠癌的临床观察. 现代肿瘤医学 2009; 17: 1518-1519
- 11 Comella P, Gambardella A, Farris A, Maiorino L, Natale D, Massidda B, Casaretti R, Tafuto S, Lorusso V, Leo S. A tailored regimen including capecitabine and oxaliplatin for treating elderly patients with metastatic colorectal carcinoma Southern Italy Cooperative Oncology Group trial 0108. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 133-139 [PMID: 15661564 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.10.008]
- 12 王曙光, 张东伟. 卡培他滨单药治疗老年晚期结肠癌临床观察. 安徽医学 2009; 30: 1166-1167
- 13 蒲东升. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗中老年晚期结肠癌的临床观察. 中国老年学杂志 2011; 31: 1673-1674
- 14 吕强, 邢沈阳, 赵志辉, 张西臣, 李建华, 宫鹏涛. 结肠癌的研究现状及展望. 中国实验诊断学 2009; 13: 1134-1137
- 15 项立, 胡卫东, 陈涛英, 龙子义, 谢俊萍, 蓝宇萍, 杨兵. 结肠癌患者血清中IL-8和VEGF的检测及临床意义. 北华大学学报: 自然科学版 2012; 13: 198-200
- 16 Kweekel DM, Antonini NF, Nortier JW, Punt CJ, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Explorative study to identify novel candidate genes related to oxaliplatin efficacy and toxicity using a DNA repair array. *Br J Cancer* 2009; 101: 357-362 [PMID: 19536092 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605134]
- 17 闵钦威. 卡培他滨联合奥沙利铂对胃癌患者多项血清因子水平的影响. 中国药房 2010; 21: 4543-4544

## 同行评价

本文探讨了卡培他滨+奥沙利铂联合治疗进展期结肠癌的疗效及其对血清VEGF、TNF- $\alpha$ 和IL-2水平的影响, 立题依据充分, 条理较清楚, 研究结果对进展期结肠癌有效治疗方案的选择有一定的理论价值, 对治疗有一定的指导意义。

编辑 韦元涛 电编 都珍珍

