naling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes[J]. J Biol Chem, 1999, 274(12): 7611-7614.
[8] Cools N, Van-Tendeloo V F, Smits E L, *et al*. Immunosuppression induced by immature dendritic cells is mediated by TGF-beta/IL-10 double-positive CD4+ regulatory T cells[J]. J Cell Mol Med, 2008, 12(2): 690-700.
[9] Kim G Y, Chae H J, Kim K H, *et al*. Dendritic cell-tumor fusion vaccine prevents tumor growth *in vivo*[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2007, 71(1): 215-221.
[10] Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by gammadelta T cells[J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(1): 25-31.
[11] Kogut M H, Iqbal M, He H, *et al*. Expression and function of Toll-like receptors in chicken heterophils[J]. Dev Comp Immunol, 2005, 29(9): 791-807.
[12] Marshak-Rothstein A, Rifkin I R. Immunologically active autoantigens: the role of toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 419-441.
[13] Takeuchi O, Takeda K, Hoshino K, *et al*. Cellular responses to bacterial cell wall components are mediated through MyD88-dependent signaling cascades[J]. Int Immunol, 2000, 12(1): 113-117.
[14] Tanaka S, Koizumi S, Masuko K, *et al*. Toll-like receptor-dependent IL-12 production by dendritic cells is required for activation of natural killer cell-mediated Type-1 immunity induced by Chrysanthemum coronarium L[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(2): 226-232.
[15] Akira S, Takada K. Toll-like receptor signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(7): 499-511.
[16] Yan Z Q. Regulation of TLR4 expression is a tale about tail[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12): 2582-2584.

(**收稿**:2011-01-27;**修回**:2011-02-19)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2011)15-1581-01

个案与短篇

替吉奥胶囊联合多西他赛治疗铂类失败晚期胃癌的临床观察

颜 芳,傅 强 (200433 上海,第二军医大学长海医院肿瘤科)

[**关键词**] 晚期胃癌;化学治疗;多西他赛;替吉奥胶囊
[**中图法分类号**] R735.2 [**文献标志码**] B

虽然近年来随着新药的发展,胃癌的治疗取得了一些进步,但晚期胃癌的总体疗效却不令人满意,特别是对于含铂方案治疗失败的患者,迄今其治疗仍是个难题。本研究收集我院2009年5月至2010年5月含铂类方案治疗失败晚期胃癌22例,予以DS方案化疗,疗效较好,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2009年5月至2010年5月我院肿瘤科住院晚期胃癌患者22例,其中男性13例,女性9例。年龄30~67岁,平均52岁。其中腹腔、腹膜后淋巴结转移15例,肝脏转移13例,锁骨上淋巴结转移3例,骨转移2例,卵巢转移1例,肺转移1例,有10例同时有2个以上部位转移。所有入选患者符合以下标准:①有明确病理组织学诊断;②有可经影像学评估测量的病灶;③既往接受过含铂方案(包括顺铂和奥沙利铂)化疗且未使用过紫杉类药物,化疗失败至本次入组时间至少4周以上;④PS评分≤2分;⑤血常规及肝肾功能基本正常,无化疗禁忌证。

1.2 治疗方案

多西他赛(江苏恒瑞医药公司生产)70 mg/m^2,第1天,静脉滴注2 h;替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司生产)60 mg/(m^2·d),第1~14天,餐后30 min分2次服用;21 d为1个周期。至少完成2个周期后进行评价,用药至疾病进展或毒性不能耐受,最多完成6个周期。使用多西他赛前,均严格按说明书予以地塞米松等抗过敏预处理。每次化疗前后复查血常规及肝肾功能,若发生Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制,立即予以G-CSF、EPO等支持治疗。

[**通信作者**] 傅 强,电话:(021)81873304,E-mail:fumaye66@163.com

1.3 疗效和不良反应评估

疗效评定根据实体瘤的客观疗效评价RECIST标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观有效率(RR)为CR+PR病例占可评价病例的百分数,CR或PR患者需经4周后再证实;疾病控制率(DCR)为CR+PR+SD病例占可评价病例的百分数。疾病进展时间(TTP)定义为本方案化疗开始至出现疾病进展时间,OS定义为本方案开始至死亡或失访时间。按NCI-CTC3.0评估不良反应,常见毒副反应分为0~Ⅳ度。

2 结果

2.1 疗效

22例患者均可行疗效评价。其中PR 5例(22.7%),SD 9例(40.9%),PD 8例(36.4%),RR 22.7%,DCR 63.6%。随访至2010年12月,有18例患者死亡,与肿瘤进展有关。中位疾病进展时间(TTP)为2.9个月,中位生存期(MST)为5.1个月。

2.2 不良反应

本方案主要的不良反应有骨髓抑制、脱发、消化道反应、手足综合征和肝肾功能损害。最常见的不良反应是骨髓抑制,以白细胞总数及中性粒细胞减少最为明显,发生率在75%以上,经G-CSF治疗后均能按计划完成治疗,其中有1例因骨髓抑制将多西他赛减量至原剂量的80%,无低白性发热和化疗相关死亡病例。消化道反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、口腔炎,但多为Ⅰ~Ⅱ度,经及时对症治疗后均可缓解。

3 讨论

晚期胃癌治疗预后差,5年生存率小于15%,中位生存期一般只有8~12个月。与最佳支持治疗相比,化疗治疗可以明

(下转1585页)

GCV 组中 $TK^+:TK^-$ 细胞为50%时,前者细胞存活率为60%而后者为40%,两者相比具有统计学意义($P<0.05$),而当 $TK^+:TK^-\geq 80\%$ 时,2组间差别无统计学意义;在刘为青等[11]的研究中也可见上述相似结论,他们的研究结果发现不同 $TK^+:TK^-$ 时,与对照组相比,经 ATRA 诱导后 HSV-TK/GCV 系统对小鼠胰腺癌细胞的杀伤作用从10%提高到50%不等,可见 ATRA 能提高 HSV-TK/GCV 系统的旁观者效应。

以上结果提示:ATRA 可通过诱导促进人肝癌细胞 SMMC-7721 中 Cx32 的表达及正确定位,从而提高 HSV-TK/GCV 系统对治疗肝癌的旁观者效应。但本实验中仍有部分问题尚待解决,如 ATRA 是如何提高连接蛋白的表达以及 ATRA 是如何将 Cx32 正确定位于细胞膜上等。这些问题目前国内外还少见相关报道,我们可以以此作为深入探索研究的切入点。此外,本实验舍弃了体外实验传统的病毒载体或脂质载体等转染目的质粒方式,而是以超声微泡造影剂为载体通过超声辐照转染,其目的是为后续体内实验提供参考,并利用超声微泡造影剂在提高基因转染率[4]的同时具有相对安全性及靶向性的优势[12-13],具有一定的临床应用前景。

参考文献:

[1] Cross D, Burmester J K. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future[J]. Clin Med Res, 2006, 4(3): 218-227.
[2] 刘志能, 姚珍薇, 唐良荅, 等. ATRA 调节人异位子宫内膜间质细胞 GJIC Connexin 基因、蛋白的作用及意义[J]. 生殖与避孕, 2008, 28(2): 84-88, 124.
[3] Long A C, Bomser J A, Grzybowski D M, *et al*. All-trans retinoic Acid regulates cx32 expression, gap junction communication and differentiation in primary lens epithelial cells[J]. Curr Eye Res, 2010, 35(8): 670-679.
[4] 唐勇, 刘作金, 周世骥, 等. 增强型绿色荧光蛋白与单纯疱疹病毒Ⅰ型胸苷激酶共表达质粒载体构建及在肝癌细胞株 HepG2 中表达的研究[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(11): 937-940.
[5] Evaluation of transfection efficiency in skeletal muscle using microbubbles and ultrasound[J]. Ultrasound in Medicine, 2010, 36(7): 1196-1205.
[6] Leithe E, Sirnes S, Omori Y, *et al*. Downregulation of gap junctions in cancer cells[J]. Crit Rev Oncog, 2006, 12(3/4): 225-256.
[7] Mesnil M, Crespin S, Avanzo J L, *et al*. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1719(1/2): 125-145.
[8] Ara C, Massimi M, Devirgiliis-Conti L. Retinoic acid modulates gap junctional intercellular communication in hepatocytes and hepatoma cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(10): 1758-1765.
[9] 杨燕, 陶亮. 细胞缝隙连接与 HSV-TK/GCV 系统旁观者效应的关系[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(1): 9-12.
[10] 陈卫国, 严春寅, 侯建全, 等. 全反式维甲酸提高激素非依赖性前列腺癌自杀基因治疗的旁观者效应[J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(2): 122-125.
[11] 刘为青, 杨军, 董坚. HSV-TK+GFP/GCV 自杀基因系统对小鼠胰腺癌的治疗作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(15): 1498-1503.
[12] 唐勇, 刘长安, 朱辉. 局部物理治疗肝癌的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(1): 43-45.
[13] 杨扬, 王志刚. 超声微泡造影剂实现肿瘤靶向性治疗研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(9): 613-615.

(**收稿**:2011-01-13;**修回**:2011-03-05)
(编辑 吴培红)

(上接1581页)

显改善晚期胃癌患者的生存期,提高生活质量。晚期胃癌的一线治疗以氟尿嘧啶类加顺铂为基础,然而,治疗失败以后如何进行后续优化治疗,目前尚无大规模研究。经过一线联合方案治疗失败的晚期胃癌患者,一般情况多数较差,PS 评分多在1~2分,再行联合化疗时须充分考虑化疗的疗效及患者的耐受情况。

替吉奥胶囊(S-1)是新一代的氟尿嘧啶衍生物口服抗肿瘤药物,单药一线治疗晚期胃癌的有效率约为40%[1]。多西他赛是一种半合成的紫杉类抗肿瘤药物,抗瘤谱广,其活性较紫杉醇更高,其单药治疗晚期胃癌的有效率在20%左右[2]。之前大型Ⅲ期临床 V325 研究显示:DCF 方案(多西他赛、顺铂、5-Fu)和 CF 方案(顺铂、5-Fu)治疗晚期胃癌的 TTP 分别为5.6和3.7个月,MST 分别为9.2和8.6个月,Ⅲ~Ⅳ度的粒细胞减少分别为29%和12%,该结果显示 DCF 治疗晚期胃癌有效,但同时不良反应也较严重,导致患者难以耐受该方案化疗[3]。

我们对晚期胃癌的化疗方案进行进一步改良,结果显示,S-1 联合多西他赛治疗铂类失败的晚期胃癌,22例患者中5例 PR,9例 SD,RR 22.7%,DCR 63.6%,TTP 为2.9个月,MST 为5.1个月,其不良反应主要是骨髓抑制及消化道反应,白细胞总数及中性粒细胞减少发生率在75%以上,但多为Ⅰ、Ⅱ度,经及时治疗后多能缓解,基本不影响治疗进程。而目前晚期胃癌二线治疗常用的方案如伊立替康联合顺铂或氟尿嘧啶类的 DCR 在30%~40%[4]。相比而言,我们的研究结果显示 DS 方案的近期疗效较好,不良反应患者多可耐受。且口服 S-1 可以替代静脉持续输注5-Fu,减少了静脉穿刺和置管的风险和并发症。

参考文献:

[1] Tsushima T, Hironaka S, Boku N, *et al*. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2010, 13(4): 245-250.
[2] Nishiyama M, Wada S. Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2009, 12(3): 132-141.
[3] Van-Cutsem E, Moiseyenko V M, Tjulandin S, *et al*. Phase Ⅲ study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-4997.
[4] Kang H, Kauh J S. Chemotherapy in the treatment of metastatic gastric cancer: is there a global standard? [J]. Curr Treat Options Oncol, 2011, 12(1): 96-106.

(**收稿**:2011-01-21;**修回**:2011-03-23)
(编辑 王 红)