

替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床观察

夏宝军, 黄治虎, 任 武

作者单位: 234000 宿州, 安徽皖北煤电集团总医院肿瘤一科

作者简介: 夏宝军(1978-), 男, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 肿瘤的诊治。E-mail: 46955893@qq.com

[摘要] 目的 观察替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的疗效及不良反应。方法 将 60 例晚期胃癌患者随机分为治疗组 30 例和对照组 30 例。治疗组给予替吉奥胶囊联合奥沙利铂方案治疗, 对照组给予奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶方案治疗, 全部患者均接受至少 4 个周期的化疗。结果 治疗组完全缓解 0 例, 部分缓解 19 例, 稳定 10 例, 进展 1 例; 对照组完全缓解 0 例, 部分缓解 9 例, 稳定 17 例, 进展 4 例。两组主要不良反应为血液学毒性、胃肠道反应和神经系统毒性, 治疗组的不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期胃癌安全有效。

[关键词] 替吉奥胶囊; 奥沙利铂; 晚期胃癌; 化疗

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)08-0727-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.14

Clinical observation of S-1 capsule combined with oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer

XIA Bao-jun, HUANG Zhi-hu, REN Wu. The First Department of Oncology, Wanbei Coal-electrical Group General Hospital, Anhui 234000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity of the combination of S-1 capsule and oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Sixty patients with advanced gastric cancer were divided into two groups: the treatment group (30 cases) and the control group (30 cases). The treatment group were treated with S-1 capsule and oxaliplatin and the control group with oxaliplatin, calcium folinate and fluorouracil. All patients received at least four cycles of chemotherapy. **Results** The treatment group showed CR in zero patient, PR in 19 patients, SD in 10 patients and PD in 1 patients, while the control group showed CR in zero patient, PR in 9 patients, SD in 17 patients and PD in 4 patients. The main side effects were hematological toxicity, gastrointestinal reaction and nervous system toxicity. Compared with the control group, the occurrence rate of adverse reactions of the treatment group were significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** S-1 capsule combined with oxaliplatin is safe and effective in the treatment of advanced gastric cancer.

[Key words] S-1 capsule; Oxaliplatin; Advanced gastric cancer; Chemotherapy

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 是消化系统最多发的肿瘤。国外胃癌占消化系统肿瘤的 50%, 国内报道占 60%, 每年死于胃癌患者达 16 万人, 占全部恶性肿瘤死亡人数的 23%。晚期胃癌预后极差, 不能手术切除或转移性的胃癌中位生存期仅 6~9 个月^[1]。姑息性化疗可以减少晚期胃癌死亡风险, 改善生活质量, 延长生存期。近年来, 相关文献报道替吉奥胶囊用于晚期胃癌化疗疗效较好^[2~4]。2012-01~2013-06 我科使用替吉奥胶囊联

合奥沙利铂治疗晚期胃癌患者临床效果较佳, 不良反应率较低, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012-01~2013-06 我科晚期胃癌患者 60 例, 其中男 34 例, 女 26 例; 年龄 30~80 (56.5 ± 2.6) 岁; 60 例患者用完全随机化分组的方法分为治疗组与对照组各 30 例。治疗组中男 20 例, 女 10 例, 年龄 30~78 (54.4 ± 2.4) 岁, 病程 7~13 (10.4 ± 0.3) 个月, 其中管状腺癌 12 例, 黏液腺

癌 10 例,印戒细胞癌 8 例;对照组中男 18 例,女 12 例,年龄 32~80(55.6 ± 2.8)岁,病程 6~12(9.5 ± 0.4)个月,其中管状腺癌 12 例,黏液腺癌 10 例,印戒细胞癌 8 例。选择入组患者均符合以下标准:(1)病理组织学诊断为晚期胃癌;(2)患者无法手术,出现转移;(3)可经 CT 或 MRI 检测病灶大小;(4)生存质量(KPS)评分 >70 分,预计生存期 >3 个月;(5)治疗前行血常规、肝、肾功能,心电图检查等均正常。两组患者性别、年龄、病理类型、病程等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 (1)治疗组:采用替吉奥胶囊与奥沙利铂联合方案治疗。替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,H20100135)首次应用依照体表面积来确定用量:体表面积 $<1.25 \text{ m}^2$ 初始剂量为 40 mg,2 次/d; $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 初始剂量为 50 mg,2 次/d; $>1.5 \text{ m}^2$ 初始剂量为 60 mg,2 次/d;早饭后和晚饭后分别口服 1 次,连续服用 14 d,停药 7 d,作为 1 个疗程,反复用药。增加剂量根据患者的状况,剂量依次为 40 mg/次、50 mg/次、60 mg/次、75 mg/次。在没有出现安全性问题的情况下(血常规、肝肾功能、胃肠道反应等)从初始剂量逐级增加或减少,最大剂量为 75 mg/次,最小剂量为 40 mg/次。奥沙利铂 130 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注 3 h,每 3 周重复 1 次。(2)对照组:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,H20000337) 130 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注 3 h,亚叶酸钙 120 mg/m^2 ,第 2 天~第 6 天静脉滴注,5-氟尿嘧啶 350 mg/m^2 ,第 2 天~第 6 天静脉滴注,每 3 周重复 1 次。所有入组患者静脉滴注奥沙利铂时注意保暖,避免周围神经不良反应。化疗过程中静脉应用地塞米松、格拉司琼、口服地榆升白片等预防呕

吐和白细胞下降。

1.3 疗效评定标准 根据世界卫生组织(WHO)实体瘤客观疗效评定标准^[5]:完全缓解(CR):全部病灶消失,至少维持 4 周。部分缓解(PR):病灶缩小至少 50%,至少维持 4 周。病变进展(PD):病灶增加超过 25%,或出现新病灶。病变稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间。不良反应:按 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准^[5]评定,不良反应分为 0~IV 度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 60 例患者均进行 4~6 个周期化疗,患者上腹部疼痛、纳差、恶心、呕吐、黑便等临床症状明显改善,治疗组临床有效率优于对照组($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组近期疗效比较(n)

组别	例数	CR	PR	SD	PD
治疗组	30	0	19	10	1
对照组	30	0	9	17	4

注: $Z=2.658, P=0.008$

2.2 两组不良反应比较 治疗组常见的不良反应中白细胞减少、血红蛋白减少、恶心、呕吐、肝功能异常与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。腹泻、周围神经炎不良反应发生率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良反应比较(n)

组别	例数	白细胞减少				血红蛋白减少				恶心、呕吐				肝功能异常				腹泻				周围神经炎			
		I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度
治疗组	30	6	1	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	4	2	0	0
对照组	30	7	7	2	0	6	7	1	0	5	7	5	0	7	8	2	0	4	3	0	0	5	1	0	0
Z	-	2.309				1.966				2.174				2.117				0.617				0.679			
P	-	0.021				0.049				0.030				0.034				0.568				0.497			

3 讨论

3.1 胃癌早期发现困难,临床确诊时已至IV期者占全部胃癌患者的 39%,这些患者已失去手术切除机会,其余不到 70% 的患者可以获得手术切除机会,但术后有 50% 左右患者复发转移不能再切除,因而在全部患者中有 2/3 以上处于进展转移期(晚

期)^[6],使非手术的化学疗法成为主要治疗措施。晚期胃癌的全身化疗属于姑息性化疗,其治疗有效性与安全性的研究成果是其他化疗应用的依据。胃癌化疗早期用药包括 5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤(MTX)及环磷酰胺(CTX),至今已发展为烷化剂(alkylating agents)、抗代谢药(antimetabolite)、抗生

素类(antibiotics)及植物生物碱(plant alkaloids)为主的化疗药物。近年来 5-FU 类药不断衍生新药,对 5-FU 采用生化调节增效法及持续 24 h 输注法均提高了疗效,其与口服 5-FU 类药如优福定(UFT)、替吉奥胶囊(S-1)、卡培他滨(CAP)等构成了胃癌化疗的基本用药。顺铂(DDP)以及近年研制的第三代铂类奥沙利铂(OXA)已成为仅次于 5-FU 类的常用药。铂类联合 5-FU 类构成了胃癌联合化疗的基础,铂类药中的铂原子与 DNA 结合,使 DNA 的结构和功能受到破坏,类似烷化作用,5-FU 干扰 DNA 合成,二者互补性抑制,5-FU 类联合铂类被世界各国公认为治疗胃癌的基础用法。

3.2 替吉奥胶囊为口服氟脲嘧啶类新药,它为三种药物构成的复方制剂:FT-207:CDHP:OXO=1:0.4:1,以 FT-207(替加氟)为主体,加入二氢嘧啶脱氢酶(DPD)抑制剂吉美嘧啶(CDHP)(5-chloro-2,4-dihydropyridine)及乳清酸钾(oteracil,OXO)。CDHP 是 5-FU 降解代谢关键酶 DPD 的抑制剂,它对 DPD 的抑制作用较尿嘧啶更强 200 倍,可阻止 5-FU 活化物降解,增加疗效,减少其代谢产物 F- β -丙氨酸产生的神经毒性、心脏毒性和手足综合症。同时加入的 OXO,主要分布在小肠与大肠中,可有效地保护肠黏膜,减少消化道反应,特别是腹泻发生。

3.3 奥沙利铂(草酸铂乐定沙,Oxaliplatin,Eloxatin)为新的第三代铂类抗癌药,其中铂原子与 1,2-二氨环己烷(DACH)基团及一个草酸基结合,化学名称为顺式-[草酸(反式-1-1-1,2-DACH)铂],为一新型的细胞毒类药物,与 DDP、卡铂(CBP)相似,均通过 DNA-复合体形式介导细胞毒作用,即与 DNA 链结合,形成链内与链间结合,导致 DNA 合成障碍。但本品的 DACH-铂双复合体较顺铂的顺式-1,2-氨基-铂复合体的体积大,疏水性及稳定性强,故细胞毒作用明显强于 DDP-DNA 复合体;其次,它的细胞毒效应不受 DNA 错配修复缺陷或增加复制旁路的影响,因此为第一、二代铂耐药的主要机制之一,而第一、二代铂无交叉耐药;奥沙利铂抗癌谱广,对多

种肿瘤,包括顺铂耐药的肿瘤都有明显的抑制作用,与 5-Fu 联合应用有协同作用^[7],无血浆蓄积,不至于引起肾脏及神经蓄积性毒性^[6]。

3.4 由于替吉奥胶囊和奥沙利铂的作用机制不同,两药具有协调作用,且不良反应无叠加,在本组观察中,采用替吉奥胶囊联合奥沙利铂方案与奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-Fu 方案治疗晚期胃癌比较显示,治疗组总有效率优于对照组($P < 0.01$);主要不良反应为白细胞减少、血红蛋白减少、胃肠道反应(恶心、呕吐与腹泻)、肝功能异常及周围神经炎等,其中治疗组白细胞减少、血红蛋白减少、恶心、呕吐、肝功能异常等不良反应明显低于对照组($P < 0.05$),发生的不良反应大多为 I ~ II 度,经对症处理后均可好转,未出现 IV 度不良反应。

综上所述,替吉奥胶囊联合奥沙利铂方案治疗晚期胃癌安全有效,近期疗效较佳,不良反应较轻。由于本组观察病例数及随访时间有限,尚需扩大病例并设置对照组进一步观察其疗效。

参考文献

- 1 黄俊辉,钟美佐,曹培国. 临床肿瘤诊断与治疗学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2010:281,291.
 - 2 Fuse N, Fukuda H, Yamada Y, et al. Updated results of randomized phase III study of 5-fluorouracil alone versus combination of irinotecan and cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG 9912)[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2009, 27(15a):4514.
 - 3 Park I, Lee JL, Ryu MH, et al. Phase III and pharmacokinetic study of S-1 and oxaliplatin in previously untreated advanced gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 65(3):473-480.
 - 4 Chollet P, Schoffski P, Weigang-Köhler K, et al. Phase II trial With S-1 in chemotherapy-naïve patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG)[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(9):1264-1270.
 - 5 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:153.
 - 6 游伟程. 胃癌[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:327.
 - 7 张波. FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国临床新医学,2008,1(创刊号):69-70.
- [收稿日期 2014-03-06][本文编辑 杨光和 吕文娟]