

SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种方案在进展期胃癌临床治疗中的应用对比

武惠丽, 何丽洁, 田涛

西安交通大学第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨 SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种化疗方案在进展期胃癌治疗中的临床疗效及患者的不良反应和耐受性, 以期为临床化疗方案的选择提供参考。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月住院治疗的 84 例进展期胃癌患者为研究对象, 按随机数字表法分为三组各 28 例, SOX 组接受奥沙利铂 + 替吉奥胶囊治疗, CapeOX 组接受奥沙利铂 + 卡培他滨治疗, mFOLFOX6 组接受奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-氟尿嘧啶治疗。观察三组患者治疗过程的耐受情况, 比较治疗后的临床疗效和不良反应。统计学检验水准取 $\alpha = 0.05$, 采用 χ^2 检验分割法时, 检验水准校正为 $\alpha' = 0.017$ 。**结果** 84 例患者中 71 例顺利完成治疗, SOX 组、CapeOX 组、mFOLFOX6 组患者对化疗的耐受率分别为 89.29%、85.71%、78.57%, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三组治疗总有效率分别为 52.00%、41.67%、36.36%, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程的不良反应中, 细胞毒性、神经毒性 (以 I ~ II 度为主) 发生率三组间无统计学差异 (P 均 > 0.05); SOX 组和 mFOLFOX6 组的手足综合征发生率分别低于 CapeOX 组 (P 均 < 0.017), SOX 组和 CapeOX 组恶心呕吐的发生率分别低于 mFOLFOX6 组 (P 均 < 0.017)。**结论** 进展期胃癌患者对 SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种化疗方案的耐受性相当, 但 SOX 方案的疗效略高于其他两种, 不良反应相对较轻, 且用药方便, 更适合患者。

关键词: 胃癌, 进展期; 奥沙利铂; 替吉奥; 卡培他滨; 5-氟尿嘧啶; 化疗

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1366-03

胃癌是最为常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居癌症的第二位, 而在我国位居首位, 且具有地域偏向性, 多发于我国西北和东部沿海地区^[1]。胃癌早期多为隐匿症状, 无明显临床表现, 当出现明确的上腹不适、持续胃痛、食欲下降及体质量减轻时, 多处于胃癌进展期, 调查结果显示超过 50% 的患者临床诊断时已发展为进展期胃癌, 且多数已失去手术机会, 因此化疗成为进展期胃癌的主要治疗手段^[2-3]。胃癌对化疗相对较为敏感, 近年来胃癌治疗取得了一定进展, 但目前仍无统一、标准的化疗方案, 而化疗的毒副作用亦是亟待解决的问题。本研究采用临床常用的 SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种方案对 84 例进展期胃癌患者进行分组治疗, 以期通过对比不同方案的临床疗效及其不良反应, 寻找较为安全有效的化疗方案, 为进展期胃癌的治疗选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月在我院住院治疗的进展期胃癌患者 84 例, 按随机数字

表法分为三组 (SOX、CapeOX、mFOLFOX6), 每组 28 例, 三组患者的年龄、性别、体力状态 [美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分]、胃癌转移情况等比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较 ($n = 28$, 例)

项目	SOX 组	CapeOX 组	mFOLFOX6 组
性别			
男	17	15	16
女	11	13	12
平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	52.33 \pm 9.24	51.78 \pm 8.76	52.21 \pm 8.63
ECOG 评分			
0 ~ 1 分	20	21	21
2 分	8	7	7
转移部位			
腹腔淋巴结	14	13	15
肝	6	5	5
肺	4	3	2
左锁骨上淋巴结	3	3	4

1.2 纳入标准与排除标准 入选标准: (1) 经手术或病理活检确证为进展期胃癌; (2) 有可测量的病灶用于疗效评价; (3) 预计生存期 > 4 个月; (4) KPS 评分 > 60 分; (5) 心、肝、肾脏等功能正常; (6) 血常规各指标均在正常值范围; (7) 患者及家属均知情并签署同意书; (8) 研究经医院伦理委员会批准。排除标准: (1) 近期接受其他放化疗; (2) 对本次化疗药物有

严重过敏史;(3)患其他恶性肿瘤。

1.3 治疗方法 (1)SOX 方案:第 1 天给予奥沙利铂(规格:50 mg,批号:国药准字 H20000337,厂家:江苏恒瑞医药,商品名:艾恒)130 mg/m²,静脉滴注 2 h;第 1~14 天给予维康达(规格:每粒含吉美嘧啶 5.8 mg、替加氟 20 mg、奥替拉西钾 19.6 mg,批号:国药准字 H20080802,厂家:山东新时代药业,商品名:替吉奥胶囊)80 mg/m²,口服,每日 2 次,早晚餐后服用。3 周为 1 个周期,治疗 3 个周期后评价疗效。(2)CapeOX 方案:第 1 天给予奥沙利铂 85 mg/m²,静脉滴注 2 h;第 1~14 天给予卡培他滨(规格:0.5 g/片,批号:国药准字 H20073024,厂家:上海罗氏制药,商品名:希罗达)2 500 mg/m²,口服,每日 2 次,早晚餐后半小时服用。3 周为 1 个周期,治疗 3 个周期后评价疗效。(3)mFOLFOX6 方案:第 1 天给予奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注 2 h;第 1 天给予左亚叶酸钙(规格:100 mg,批号:国药准字 H20080718,厂家:江苏恒瑞医药)200 mg/m²,静脉滴注 2 h,之后给予 5-氟尿嘧啶(5-Fu,规格:10 ml:250 mg,批号:国药准字 H31020593,厂家:上海旭东海普药业)400 mg/m²,静脉推注;之后给予 5-Fu 2 400 mg/m²,连续泵入 46 h。3 周为 1 个周期,治疗 3 个周期后评价疗效。

1.4 观察指标 (1)记录患者接受治疗情况,即完整完成整个治疗周期的情况;(2)根据 WHO 提供的抗肿瘤药物毒性分级标准对不良反应进行分级评价,分为 I~IV 度。

1.5 疗效评定 根据实体瘤 RECIST 疗效标准对患者近期疗效进行评定,疗效分为完全缓解(CR):所有病灶均完全消失,且能够维持 4 周;部分缓解(PR):病灶在原基础上缩小 30% 以上,且至少维持 4 周;稳定(SD):介于缓解与进展之间;疾病进展(PD):出现新的病灶或病灶的最大径之和增大 20% 以上。总有效率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料用例(%)表示,采用 R×C 表 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 检验的分割。检验水准取 $\alpha = 0.05$,采用 χ^2 检验分割法时,检验水准校正为 $\alpha' = 0.017$ 。

2 结果

2.1 三组化疗完成情况 84 例进展期胃癌患者在化疗过程中共有 13 例因不能耐受化疗的不良反应提前终止化疗,其中 SOX 组 3 例,CapeOX 组 4 例、

mFOLFOX6 组 6 例,各组耐受率(89.29%、85.71%、78.57%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.274, P = 0.529$)。

2.2 三组治疗后临床疗效比较 各组分别经过不同治疗方案治疗 3 个周期后,SOX 组、CapeOX 组、mFOLFOX6 组的总有效率分别为 52.00%、41.67%、36.36%,三组总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.164, P = 0.543$)。见表 2。

2.3 三组化疗不良反应发生情况 三组患者治疗期间发生的不良反应主要有白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心呕吐等,其中各组治疗对血液系统(白细胞减少、血小板减少、贫血)造成的不良反应发生率均较高,组间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。手足综合征和恶心呕吐发生率三组间比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05);两两比较,CapeOX 组的手足综合征发生率显著高于其他两组(P 均 < 0.017),mFOLFOX6 组恶心呕吐的发生率显著高于其他两组(P 均 < 0.017);其他不良反应发生率三组间均无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 3。

3 讨论

胃癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤,我国患病人数占全球的 41%^[4]。目前,手术仍是能彻底治愈胃癌的唯一手段,但多数患者确诊时已属于进展期,肿瘤不可切除,且转移发生率极高,因此化疗在进展期胃癌患者的治疗中占重要地位。单药化疗、两药联合及多药联合是化疗常用的方案,其中 5-FU 和顺铂是化疗的基础药物。大量研究表明,在胃癌患者的化疗治疗中两药联合的疗效优于单药化疗;三药联合的疗效优于两药联合,但与两药联合化疗方案在总生存方面无统计学差异^[5]。所有方案的实行均与患者病情、体质量、身体状态有一定关系,至今尚无公认的标准化疗方案。

近年来研究新发现四大类药物在胃癌治疗中较为有效,主要包括 5-FU 前药口服剂、紫杉类、第三代铂类和拓扑异构酶抑制剂^[6]。本研究采用的三种治疗方案分别为:SOX(奥沙利铂联合替吉奥)、CapeOX

表 2 三组近期疗效比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
SOX 组	25	1(4.00)	5(20.00)	7(28.00)	12(48.00)	13(52.00)
CapeOX 组	24	0(0.00)	4(16.67)	6(25.00)	14(58.33)	10(41.67)
mFOLFOX6 组	22	0(0.00)	4(18.18)	4(18.19)	14(63.64)	8(36.36)
χ^2 值						1.164
P 值						0.543

表 3 三组不良反应发生率 例

不良反应	SOX 组 (n = 25)			CapeOX 组 (n = 24)			mFOLFOX6 组 (n = 22)			P 值
	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计 [例(%)]	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计 [例(%)]	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计 [例(%)]	
白细胞减少	9	3	12(48.00)	9	2	11(45.86)	8	3	11(50.00)	>0.05
血小板减少	9	2	11(44.00)	8	0	8(33.33)	4	1	5(22.73)	>0.05
贫血	5	2	7(28.00)	4	0	4(16.67)	4	0	4(18.18)	>0.05
恶心呕吐	8	1	9(36.00)	11	0	11(45.83)	15	4	19(86.36) **	<0.05
腹泻	6	2	8(32.00)	8	1	9(37.50)	9	5	14(63.64)	>0.05
转氨酶升高	4	0	4(16.00)	7	0	7(29.17)	5	0	5(22.73)	>0.05
黏膜炎	9	0	9(36.00)	8	0	8(33.33)	7	0	7(31.82)	>0.05
神经毒性	12	0	12(48.00)	11	0	11(45.83)	13	0	13(59.09)	>0.05
肾功能损伤	5	0	5(20.00)	6	0	6(25.00)	5	0	5(22.73)	>0.05
手足综合征	0	0	0	10	1	11(45.83) *	1	0	1(4.55) #	<0.05

注:与 SOX 组比较, * $P < 0.017$; 与 CapeOX 组比较, # $P < 0.017$ 。

(奥沙利铂联合卡培他滨)、mFOLFOX6(奥沙利铂、亚叶酸钙、5-FU)。奥沙利铂是第三代铂类药物,其与顺铂比较在肿瘤治疗的疗效显著升高,且均有广谱抗性,无交叉耐药,已成为临床研究的热点。替吉奥是一种 5-FU 前药口服剂,主要包含替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾三种药理成分,其中吉美嘧啶能够抑制双氢嘧啶脱氢酶的活性,保证 5-FU 的血液分布浓度,增长药物起效时间,同时能减弱 5-FU 的毒性;替加氟是一种 5-FU 的前体物,能够通过 P4502A6 酶系统代谢转化为 5-FU;奥替拉西钾能够减轻胃肠毒性^[7]。卡培他滨也是一种 5-FU 前药口服剂,服用后在胃肠道中酶代谢的作用下转化为 5-FU,能够提高肿瘤部位的药物浓度,减少正常组织药物的分布,一定程度上减少 5-FU 直接静脉滴注带来的不良反应。

Koizumi 等^[8]的临床研究表明,替吉奥在胃癌进展期 II 期中其临床总有效率为 46%,高于胃癌化疗的平均有效水平;曲卓慧等^[9]研究表明 5-FU 联合奥沙利铂组恶性呕吐的发生率明显高于替吉奥联合奥沙利铂组。本研究结果同样显示 SOX 组的胃肠道副反应明显低于 mFOLFOX6 组,临床有效率略高于其他两组,与上述研究观点一致。卡培他滨与奥沙利铂联用在转移性结直肠癌和胃癌中已广泛应用,但 CapeOX 化疗的手足综合征发生率相对较高,卓文莹等^[10]报道称其发生率可达到 47.80%,显著高于 FOLFOX4,本研究结果与其一致。本研究对三种方案耐受性和疗效的对比发现,SOX 组的耐受性相对优于 CapeOX 组,而 mFOLFOX6 组相对较差,可能由于替吉奥和卡培他滨均是口服给药,患者更易接受和服用,且能够避免药物对外周静脉的破坏。本研究还显示,三组化疗方案的疗效无统计学差异,但 SOX 组和 CapeOX 组的疗效有略优于 mFOLFOX6 组的趋势,与宾业鸿、万一元等^[11-12]的研究结果一致,说明这些方案均是进展期胃癌的有效化疗方案。

综上所述,三种方案均存在不同程度的不良反应,均可作为进展期胃癌的有效化疗方案,但 SOX 组

和 CapeOX 组的用药方式较 mFOLFOX6 更为方便,SOX 组的耐受性、临床疗效相对略优,可作为化疗的优先选择方案。本研究样本量有限,结论有待扩大样本量进一步探讨,在临床治疗中还应充分考虑患者自身因素,制定适宜的化疗方案,并及时针对不良反应采取相应对策,不断优化治疗策略。

参考文献

- [1] 邹文斌,李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(4):408-415.
- [2] Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and future therapies for advanced gastric cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2015, 14(4): 239-250.
- [3] 袁明,何家康,木拉提,等. 替吉奥联合顺铂治疗进展期胃癌的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(7):575-576,580.
- [4] Sasako M, Inoue M, Lin JT, et al. Gastric cancer working group report[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40 Suppl 1: i28-i37.
- [5] 谭亚琴,宋芳,毋永娟. 新药在进展期胃癌化疗应用现状及前景[J]. 疾病监测与控制,2012,6(10):593-596.
- [6] 叶明珠,邓新粮,薛敏. 围绝经期子宫肌瘤的处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(2):126-131.
- [7] 吉国锋,马冲. 老年进展期胃癌口服化疗药物临床应用新进展[J]. 国际老年医学杂志,2015,36(1):28-34.
- [8] Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 cooperative gastric cancer study group[J]. Oncology, 2000, 58(3):191-197.
- [9] 曲卓慧,王跃辉,秦英. 替吉奥联合奥沙利铂对比 mFOLFOX6 方案一线治疗进展期胃癌的临床观察[J]. 中国实用医药,2014,9(29):150-152.
- [10] 卓文莹,张天,林玲莉. CapeOx 与 FOLFOX4 方案治疗大肠癌的临床观察[J]. 浙江创伤外科,2014,19(2):253-254.
- [11] 宾业鸿,蔡正文,刘汉峰. SOX 方案与改良 mFOLFOX6 方案治疗弥漫型进展期胃癌的疗效和安全性比较[J]. 中国药房,2016,27(21):2903-2906.
- [12] 万一元,惠红霞,王晓辉,等. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性[J]. 中华肿瘤杂志,2016,38(1):28-34.

收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-07-20 编辑:王国品