

· 临床研究 ·

奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较

朱凌燕, 王秀明, 李超群

安徽省芜湖市第二人民医院肿瘤内科, 安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 探讨晚期胃癌常用方案奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)与奥沙利铂联合替吉奥(SOX)的近期疗效与不良反应对比分析。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2019 年 6 月肿瘤内科收治的晚期胃癌患者 50 例,按照化疗方案分为奥沙利铂联合卡培他滨组(20 例)与奥沙利铂联合替吉奥组(30 例),观察分析两组的疗效及不良反应,同时分析预后的相关因素。**结果** XELOX 组客观缓解率 35.0%,疾病控制率 65.0%;SOX 组客观缓解率 33.3%,疾病控制率 60.0%,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 XELOX 组多表现为 II ~ III 度的白细胞下降及 I ~ II 度的手足综合征及腹泻,SOX 组多表现为 II ~ III 度的血小板下降;XELOX 组手足综合征反应多于 SOX 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** XELOX 与 SOX 方案近期疗效差异不明显,对晚期胃癌均有一定治疗疗效,且不良反应耐受,均可作为一线首选方案。肿瘤原发部位可能与预后相关;腹膜转移患者预后较差。

关键词: 晚期胃癌; 奥沙利铂; 卡培他滨; 替吉奥; 不良反应; 化疗

中图分类号: R 735.2 R 453 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0815-04

Comparison of the short-term efficacy of oxaliplatin combined with capecitabine or S-1 in advanced gastric cancer

ZHU Ling-yan, WANG Xiu-ming, LI Chao-qun

Department of Oncology, the Second People's Hospital of Wuhu Municipal, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: Objective To compare the short-term efficacy and adverse reactions of oxaliplatin combined with capecitabine (XELOX) and oxaliplatin combined with tegafur-gimeracil-oteracil potassium (S-1) (SOX) in patients with advanced gastric cancer. **Methods** Fifty patients with advanced gastric cancer from June 2016 to June 2019 were studied retrospectively. According to different chemotherapy regimen, they were divided into oxaliplatin combined with capecitabine group (XELOX group, $n = 20$) and oxaliplatin combined with tegio group (SOX group, $n = 30$). The efficacy and adverse reactions were observed and compared between two groups, and the related factors of prognosis were analyzed. **Results** There were no significant differences in objective remission rate (35.0% vs 33.3%) and disease control rate (65.0% vs 60.0%) between XELOX group and SOX group ($P > 0.05$). After treatment, leukocyte decline (grade II - III), hand and foot syndrome (grade I - II) and diarrhea mostly occurred in XELOX group, while platelet decline (grade II - III) occurred mainly in SOX group. The incidence of hand-and-foot syndrome in XELOX group was significantly higher than that in SOX group ($P < 0.01$). **Conclusion** Both XELOX and SOX have a certain therapeutic effect on advanced gastric cancer and similar short-term curative effect with tolerable adverse reactions and could be used as the first-line treatment of choice without significant difference in the short-term curative effect. The primary site of tumor may be related to prognosis of patients, and the prognosis of patients with peritoneal metastasis is poor.

Key words: Advanced gastric cancer; Oxaliplatin; Capecitabine; S-1; Adverse reactions; Chemotherapy

Fund program: Funding Program for Scientific Research Activities of Postdoctoral Researchers in Anhui Province (2017B194)

胃癌是常见的消化道肿瘤之一。我国胃癌发病人数众多,数据显示胃癌发病率位居恶性肿瘤第 2 位^[1]。胃癌早期症状不典型,易忽视,即使目前诊治

能力提升,胃镜筛查普及,仍有不少患者发现时已多发转移,失去手术机会^[2]。晚期胃癌治疗的主要手段仍是化疗,常用的多种化疗药物,如氟尿嘧啶类、紫

杉类、铂类、伊利替康、表柔比星等,对晚期胃癌的一线化疗有效,但至今仍未确定标准化疗方案^[3]。目前铂类制剂联合氟尿嘧啶类药物在晚期胃癌治疗中仍占有重要地位,且临床接受度可,患者耐受性强,本研究旨在探讨晚期胃癌常用方案奥沙利铂分别联合卡培他滨及替吉奥的近期临床反应,以及相关因素与预后分析,为临床提供参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽省芜湖市第二人民医院肿瘤内科自2016年6月至2019年6月收治的晚期胃癌患者50例,其中男性38例,女性12例,平均年龄65.27岁。纳入标准:(1)病理诊断明确;(2)分期均为IV期,有可测量评估病灶;(3)无化疗禁忌证;(4)化疗方案为奥沙利铂分别联合卡培他滨或替吉奥;(5)患者均签署知情同意书。排除标准:(1)存在重要脏器功能障碍;(2)合并其他肿瘤;(3)有精神障碍患者。研究已经本院伦理委员会审批。

1.2 分组 按化疗方案不同分为奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)组及联合替吉奥(SOX)组。XELOX组20例:奥沙利铂130 mg/m² iv d1,卡培他滨1000 mg/m² po bid d1~14,每3周重复;SOX组30例:奥沙利铂130 mg/m² iv d1,替吉奥根据体表面积40~60 mg po bid d1~14,每3周重复;每组患者每2个周期评估疗效。不良反应对症处理。

1.3 疗效评价及不良反应评价 依据实体肿瘤的疗效评价标准(RESIST)评价疗效,化疗的不良反应参照美国国立卫生研究院常见不良反应事件标准进行评估。疗效等级划分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(NC)和疾病进展(PD),CR+PR为客观缓解率,疾病控制率=(CR+PR+NC)/总人数×100%。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件处理。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验

及Fisher精确概率检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料比较 XELOX组20例,SOX组30例。两组间年龄、性别、原发部位、转移部位均无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组间疗效比较 XELOX组客观缓解率35.0%,疾病控制率65.0%;SOX组客观缓解率33.3%,疾病控制率60.0%,两组疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组间不良反应比较 治疗后XELOX组多表现为II~III度的白细胞下降及I~II度的手足综合征及腹泻,SOX组多表现为II~III度的血小板下降。手足综合征反应多在XELOX组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 腹膜转移对疗效的影响 无论是XELOX组或SOX组,未发生腹膜转移患者疾病控制率均略高于腹膜转移患者,但差异无统计学意义(50.0% vs 80.0%, $P = 0.350$; 52.9% vs 69.2%, $P = 0.465$)。见表4。

2.5 原发部位对疗效的影响 无论是XELOX组或SOX组,原发近端胃患者疾病控制率均略高于原发远端胃组,但差异无统计学意义(77.8% vs 54.5%, $P = 0.374$; 71.4% vs 50.0%, $P = 0.284$)。见表5。

表1 两组临床病例一般资料比较 (例)

组别	例数	年龄(岁)		性别 男/女	转移部位		原发部位	
		>70	≤70		腹膜	非腹膜	近端胃	远端胃
XELOX组	20	9	11	13/7	10	10	9	11
SOX组	30	11	19	25/5	17	13	14	16
χ^2 值		0.347		1.320	0.215		0.013	
P值		0.557		0.250	0.643		0.908	

表2 两组疗效情况比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	NC	PD
XELOX组	20	0	7(35.0)	6(30.0)	7(35.0)
SOX组	30	0	10(33.3)	8(26.7)	12(40.0)
Z值				0.274	
P值				0.784	

表3 两组不良反应情况比较 例(%)

组别	例数	白细胞减少	血小板减少	贫血	恶心呕吐	腹泻	肝功能不全	肾功能不全	手足综合征
XELOX组	20	17(85.0)	14(70.0)	11(55.0)	17(85.0)	9(45.0)	2(10.0)	1(5.0)	17(85.0)
SOX组	30	22(73.3)	24(80.0)	21(70.0)	28(93.3)	14(46.6)	5(16.7)	2(6.7)	5(16.7)
χ^2 值		0.951	0.657	1.172	0.926	0.013	0.443	0.059	22.741
P值		0.329	0.417	0.279	0.336	0.908	0.506	0.808	0.000

表4 腹膜转移对两组药物疗效情况比较 (%)

组别	XELOX组				SOX组			
	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
腹膜转移	0	20.0(2/10)	30.0(3/10)	50.0(5/10)	0	29.4(5/17)	23.5(4/17)	47.1(8/17)
非腹膜转移	0	50.0(5/10)	30.0(3/10)	20.0(2/10)	0	38.5(5/13)	30.8(4/13)	30.8(4/13)
Z值			1.563				0.803	
P值			0.118				0.422	

表 5 两组药物对胃癌不同部位疗效情况比较 (%)

组别	XELOX 组				SOX 组			
	CR	PR	NC	PD	CR	PR	NC	PD
近端胃	0	33.3(3/9)	44.4(4/9)	22.2(2/9)	0	42.9(6/14)	28.6(4/14)	28.6(4/14)
远端胃	0	36.4(4/11)	18.2(2/11)	45.5(5/11)	0	25.0(4/16)	25.0(4/16)	50.0(8/16)
Z 值			0.524				1.240	
P 值			0.601				0.215	

3 讨论

我国胃癌发病率排在恶性肿瘤第 2 位。多数患者就诊时已为晚期或发生转移,转移性胃癌的预后差,生存期有限,中位生存期在 10~12 个月^[4]。晚期胃癌的主要治疗方式仍为化疗^[5],目前可选择用于晚期胃癌一线化疗的药物较多,但仍未确定标准化疗方案。

5-氟尿嘧啶(5-FU)在胃癌治疗发展中的地位仍无可替代,是多种联合化疗方案的基础,卡培他滨为 5-FU 的前体药物,其从小肠以完整分子直接吸收,在肝脏代谢转化为氟尿嘧啶。替吉奥是另一种口服 5-FU 类复方制剂,REAL-2 研究,ML17032 研究,SPIRITS 研究等均表明两种口服氟尿嘧啶,卡培他滨和替吉奥的疗效和 5-FU 相当^[6-8];奥沙利铂为第 3 代铂类抗肿瘤药物,REAL-2 研究证实了奥沙利铂联合化疗疗效不劣于顺铂,但在胃肠道及血液学毒性的副反应明显低于顺铂,表现出较好的耐受性,以确定了奥沙利铂的临床应用价值。

XELOX 方案系晚期胃癌的治疗借鉴于晚期肠癌治疗的一个成功案例,其目前广泛用于晚期胃癌的临床治疗,有一定疗效,且患者耐受性可^[9]。而自从 1999 年 S-1 在日本被批准用于晚期胃癌,随着发展,SOX 方案成为晚期胃癌临床常用方案^[10]。有关于 XELOX 方案与 SOX 方案的临床应用也做了许多研究。杨武、姚荣杰^[11-12]等报道替吉奥组对比卡培他滨组近期疗效及不良反应上无明显统计学差异;王冠青^[13]等报道在不同胃癌晚期化疗组间,XELOX 方案无病生存期延长,化疗不良反应小,耐受性强;陈华敏、时华、黄贵卿^[14-16]等报道老年晚期胃癌患者在 XELOX、SOX 方案中获益,不良反应耐受。

在本次研究观察中,XELOX 组客观缓解率 35%,疾病控制率 65%;SOX 组客观缓解率 33.3%,疾病控制率 60%,两组差异无统计学意义。治疗后 XELOX 组及 SOX 组均有白细胞减少,血小板下降,胃肠道反应,少数肝肾功能受损,手足综合征反应多在 XELOX 组。肿瘤原发部位可能与预后相关,两组原发近端胃疗效明显高于原发远端胃患者;腹膜转移患者预后差;但差异均无统计学意义,可能与样本量

较少有关。

本研究结果近端胃癌的预后可能较远端胃癌好。笔者认为可能与近端胃癌和远端胃癌的病理类型相关,有大规模病例分析^[17]发现,原发远端肿瘤多数病理学分型为弥漫性,而临床多项研究已证实胃癌的预后和 Lanren 分型密切相关,弥漫性胃癌预后差^[18],因而远端胃癌的治疗疗效可能不佳。我们同时发现有腹膜转移患者在两组中的疗效均相对较低,晚期胃癌中腹膜转移生存时间短,预后差,中位生存期为 6~7.5 个月^[19]。有临床研究显示,替吉奥成分中的(CDHP)可延长 5-FU 的作用时间^[20],同时因其能透过血-腹膜屏障,对比血液中,腹膜中有 6 倍高的浓度,对于腹膜转移的晚期胃癌患者选择 SOX 方案可能更为获益。

综上所述,在晚期胃癌的治疗中,XELOX 与 SOX 方案近期疗效差异不明显,对晚期胃癌均有一定治疗疗效,且不良反应耐受,均可作为一线首选方案。同时我们发现胃癌的原发部位可能与预后相关,可进一步加量病例数量研究;腹膜转移预后不佳,与多数报道一致,临床推荐选择 SOX 方案;对于不良预后因子的胃癌患者采取个性化分层治疗或更强烈的治疗方案有待进一步探索。

参考文献

- [1] Song ZY, Wu Y, Yang JB, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7):1010428317714626.
- [2] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5):700-713.
- [3] 李孝远,赵林. 局部进展期和晚期胃癌化疗的临床应用及进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(12):1159-1164.
- [4] Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8):2403-2414.
- [5] 方玫玫,杨钰贤,李舟,等. 晚期胃癌不同一线化疗方案治疗及生存分析 [J]. *转化医学杂志*, 2019, 8(2):89-94.
- [6] Grenader T, Waddell T, Peckitt C, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced oesophago-gastric cancer: exploratory analysis of the REAL-2 trial [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):687-692.

- laminoplasty for cervical disorders: a 26-year period survival function method analysis [J]. *Spine Surg Relat Res*, 2019, 3(4): 304 – 311.
- [5] 罗登科, 周纳新, 赵红卫, 等. 脊髓型颈椎病的影像学改变及治疗 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2): 229 – 233.
- [6] Bajamal AH, Kim SH, Arifianto MR, et al. Posterior surgical techniques for cervical spondylotic myelopathy: WFNS spine committee recommendations [J]. *Neurospine*, 2019, 16(3): 421 – 434.
- [7] Kim CH, Chung CK, Choi Y, et al. The efficacy of ultrasonic bone scalpel for unilateral cervical open-door laminoplasty: a randomized controlled trial [J]. *Neurosurgery*, 2019; nyz301.
- [8] Pflugmacher R, Franzini A, Horovitz S, et al. Suitability of administrative databases for durotomy incidence assessment: comparison to the incidence associated with bone-removal devices, calculated using a systemic literature review and clinical data [J]. *Int J Spine Surg*, 2018, 12(4): 498 – 509.
- [9] Matthes M, Pillich DT, El Refaee E, et al. Heat generation during bony decompression of lumbar spinal stenosis using a high-speed diamond drill with or without automated irrigation and an ultrasonic bone-cutting knife: a single-blinded prospective randomized controlled study [J]. *World Neurosurg*, 2018, 111: e72 – e81.
- [10] Ribeiro Scheffer MA, Bon AM, Tochetto Primo B, et al. Surgical treatment of condylar hyperplasia associated with dentofacial deformity using piezosurgery [J]. *J Stomat Occ Med*, 2016, 8 (S1): 65 – 71.
- [11] Pakhare V, Khandait C, Shrivastav S, et al. Piezosurgery[®]-assisted periodontally accelerated osteogenic orthodontics [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2018, 21(5): 422 – 426.
- [12] Koçak I, Doğan R, Gökler O. A comparison of piezosurgery with conventional techniques for internal osteotomy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(6): 2483 – 2491.
- [13] Bertossi D, Albanese M, Mortellaro C, et al. Osteotomy in genioplasty by piezosurgery [J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(8): 2156 – 2159.
- [14] Koc B, Koc EA, Erbek S. Comparison of clinical outcomes using a Piezosurgery device vs. a conventional osteotome for lateral osteotomy in rhinoplasty [J]. *Ear Nose Throat J*, 2017, 96(8): 318 – 326.
- [15] 李玉伟, 王海蛟, 崔巍, 等. 应用超声骨刀行改良棘突椎板韧带复合体回植术治疗胸椎管内良性肿瘤 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(8): 991 – 995.
- [16] He SH, Yang XH, Yang J, et al. Customized “whole-cervical-vertebral-body” reconstruction after modified subtotal spondylectomy of C2-C7 spinal tumor via piezoelectric surgery [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2019, 17(6): 580 – 587.
- [17] Liu XW, Li TF, Shi L, et al. Application of piezosurgery in en bloc laminectomy for the treatment of multilevel thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 541 – 546.
- [18] Abumi K, Shono Y, Taneichi H, et al. Correction of cervical kyphosis using pedicle screw fixation systems [J]. *Spine*, 1999, 24 (22): 2389 – 2396.
- [19] 谢守宁, 韩生寿, 李洪. 颈椎椎弓根螺钉固定联合椎板成形术治疗不稳定性脊髓型颈椎病 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21 (15): 1572 – 1575.

收稿日期: 2019 – 12 – 01 修回日期: 2020 – 03 – 13 编辑: 王宇

(上接第 817 页)

- [7] Ryu MH, Kang YK. MLI7032 trial: capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(12): 1745 – 1751.
- [8] Lv F, Liu X, Wang BY, et al. S-1 monotherapy as second line chemotherapy in advanced gastric cancer patients previously treated with cisplatin/infusional fluorouracil [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (7): 4274 – 4279.
- [9] Wang Y, Zhuang RY, Yu YY, et al. Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (XELOX) or with epirubicin (EOX) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (46): 76298 – 76307
- [10] Goto Y, Wakita S, Yoshimitsu M, et al. Onset of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a gastric cancer patient on SOX treatment [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42 (13): 2467 – 2470.
- [11] 杨武, 喻永龙, 朱西平, 等. 替吉奥和卡培他滨分别联合奥沙利铂化疗对晚期胃癌疗效观察 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39 (11): 1512 – 1514.
- [12] 姚荣杰, 孟曼, 丁露, 等. 卡培他滨联合奥沙利铂方案与替吉奥联合奥沙利铂方案治疗晚期胃癌的近期疗效与安全性比较 [J]. *黑龙江医学*, 2017, 41(8): 776 – 777.
- [13] 王冠青, 韩雅琳, 陈丽, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗方案对Ⅲ期胃癌术后患者的疗效分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(3): 227 – 230.
- [14] 陈华敏, 吴煌福, 黄光钺. 卡培他滨辅助化疗治疗老年晚期胃癌 50 例疗效评价 [J]. *中国药业*, 2018, 27(7): 44 – 46.
- [15] 时华. 奥沙利铂 + 替吉奥化疗方案在老年胃癌治疗中的应用效果观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A4): 160, 170.
- [16] 黄贵卿. 卡培他滨治疗老年胃肿瘤的临床效果研究 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(10): 58 – 59.
- [17] Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 58.
- [18] 曹文君, 李敏, 李慧娟. 肠型胃癌和弥漫型胃癌的临床特点及预后研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(13): 1587 – 1591.
- [19] 朱志, 王振宁. 胃癌腹膜转移的诊治研究进展 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(3): 204 – 208.
- [20] Ito S, Ohashi Y, Sasako M. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S-1 adjuvant chemotherapy: exploratory analysis of the ACTS – GC trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 449.

收稿日期: 2019 – 09 – 09 编辑: 王娜娜