

奥沙利铂联合卡培他滨治疗进展期胃癌的临床疗效评估

何广思,蒋宗惠

(滁州市第一人民医院肿瘤内科,安徽 滁州 239000)

摘要:目的 评估进展期胃癌病人采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗的疗效及安全性。**方法** 纳入治疗的进展期胃癌病人共63例,其中男性28例,女性35例,分为对照组30例,观察组33例;对照组围手术期采用替吉奥联合奥沙利铂方案治疗,观察组围手术期采用奥沙利铂联合卡培他滨方案治疗;比较两组病人的临床疗效、不良反应与生活质量改善程度。**结果** 对照组总体有效率36.7%,观察组总体有效率为57.6%,观察组高于对照组;观察组口腔黏膜炎症总发生率15.2%,对照组口腔黏膜炎症总发生率46.7%,观察组显著低于对照组($P < 0.05$);其余各项不良反应指标观察组与对照组差异无统计学意义。观察组生活质量改善率87.9%,对照组生活质量改善率73.3%,观察组高于对照组。**结论** 奥沙利铂联合卡培他滨对进展期胃癌的治疗作用值得肯定,治疗过程中不良反应发生率较低,有助于改善病人预后。

关键词:胃肿瘤;奥沙利铂;卡培他滨;化学疗法

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.035

Assessment of the clinical effect of oxaliplatin in combination with capecitabine regimen in the treatment of advanced gastric cancer

HE Guangsi,JIANG Zonghui

(Department of Oncology, Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China)

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of oxaliplatin combined with capecitabine in treating patients with advanced gastric cancer. **Methods** Sixty-three patients with advanced gastric cancer were enrolled, of which 28 males and 35 females were included. All the patients were assigned into a control group of 30 cases and an observation group of 33 cases. The control group was perioperatively treated with Gio and oxaliplatin regimen, while the observation group was perioperatively treated with oxaliplatin plus capecitabine regimen. Comparison was made between two groups of patients in clinical efficiency, adverse reaction and improvement in the quality of life. **Results** The total effective rates of the control group and the observation group were 36.7% and 57.6% respectively. The effective rate of the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The total incidence rate of oral cavity mucous membrane inflammation in observation group was 15.2%, which was significantly lower than 46.7% in control group ($P < 0.05$). The improvement rate of the life quality in the observation group was 87.9%, which was significantly higher than 73.3% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Oxaliplatin combined with capecitabine is an effective treatment for advanced gastric cancer patients, with lower incidence of adverse reactions, and it can improve the quality of life of the patients.

Key words: Gastric cancer; Oxaliplatin; Capecitabine; Chemotherapy

随着经济条件的改善、生活水平的提高以及饮食习惯等相关因素的影响,胃癌的人群发病率不断提高^[1],并且居于我国恶性肿瘤死因之首^[2]。由于其早期症状隐匿,特异性低,约85%的病人确诊时已为进展期胃癌,40%的病人失去了早期手术治疗的机会^[3]。即使早期行胃癌根治术后,仍存在较高的复发及转移风险,病人远期生存率较低^[4]。美国国立癌症网络(NCCN)与欧洲肿瘤内科学会(ESMO)关于胃癌指南中指出,推荐多学科治疗,为胃癌病人制定和实施最佳的治疗方案,包括手术和化疗等^[5]。目前常用的化疗药物主要有卡培他滨、替吉奥、紫杉醇、奥沙利铂、伊立替康等^[6],但单一

化疗药物治疗效果并不理想,病人预后及远期生存率都比较差。笔者自2014年起对临床确诊的进展期胃癌病人随机采取奥沙利铂联合卡培他滨(XLEOX)方案或替吉奥联合奥沙利铂(SOX)方案治疗,通过对两种联合治疗方案临床疗效的回顾性分析和评估,以期对进展期胃癌的临床治疗提供参考。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例收集情况 收集滁州市第一人民医院2014年1月—2015年2月收治的进展期胃癌病人临床资料,选择该阶段内采用XLEOX方案或SOX

方案治疗进展期胃癌,且随访资料完整的病例共 63 份。其中男性 28 例,女性 35 例,年龄 26~64 岁,平均 46.2 岁。采用 XLEOX 方案作为观察组,共收集病例 33 例,其中男性病人 18 例,女性病人 15 例,年龄 26~64 岁,平均 45.7 岁;接受 SOX 方案作为对照组,共收集病例 30 例,其中男性病人 17 例,女性病人 13 例,年龄 28~63 岁,平均 46.9 岁。两组病人在年龄构成、性别比例等一般资料上差异无统计学意义,具有可比性。

1.1.2 病例纳入标准 (1) 一经确诊后,未行手术、化疗及放疗史;(2) 生活质量评估(KPS)评分 > 60 分;(3) 病人预计生存时间在 3 个月以上;(4) 未存在化疗禁忌证及严重并发症;(5) 化疗前血常规、生化、心电图检查及肝肾功能未见明显异常,且无明显禁忌证;(6) 符合医学伦理学要求,对本研究知情,病人或病人家属签署知情同意书;(7) 本组病人中,所有病人均经消化内镜活检,组织病理学确诊为进展期胃癌。

1.1.3 化疗方案 对照组:首日奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司生产,批号 15010715) 130 mg·m⁻²,静脉滴注,替吉奥(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 15011096) 40 mg,每天 2 次(体表面积 < 1.25 m²),替吉奥 50 mg,每天 2 次(1.25 m² ≤ 体表面积 ≤ 1.5 m²),替吉奥 60 mg,每天 2 次(体表面积 > 1.5 m²),首日至第 14 天,休息 1 周,疗程总共 21 d;观察组:首日奥沙利铂 130 mg·m⁻² 静脉滴注,首次至第 14 天,卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 15022556) 1 000 mg·m⁻²,每天 2 次,首日至第 14 天,休息 1 周,疗程总共 21 d^[7]。

1.2 方法

1.2.1 术前搜集资料 提取 63 例病人性别、年龄、组织学分型、临床分期等相关资料;查阅并记录病历中关于病人治疗过程中、治疗后的体征改变、症状变化情况、每个化疗周期前后的血常规、肝功能、消化内镜检查报告及相关影像学报告结果。

1.2.2 手术时机 一般选择第 3 次新辅助化疗结束后的 2~3 周将病人收治入院,重新进行评估后手术治疗。对于不良反应严重,病人难以耐受者则于第 2 次新辅助化疗后即进行重新评估和手术治疗;对于症状未改善甚至加重的病人,在下次化疗前及时复查后进行重新评估,进而决定是否选择手术或其他治疗方案。

1.2.3 观察指标 化疗前后症状及体征改变情况,化疗前后的血液学指标,包括血常规、肝功能,消化内镜及相关影像学报告结果。

1.2.4 疗效评估 2~3 个疗程后比较两组病人情况。疗效评估以 WHO 推荐的实体瘤近期疗效及毒副反应评价标准^[8]进行,完全缓解(CR):除结节性病灶外,所有目标病灶完全消失;部分缓解(PR):所有可测量目标病灶的直径总和低于基线水平 30% (目标结节总和和使用短径,而所有其他目标病灶的总和和使用最长直径);进展(PD):可测量目标病灶直径总和增大 20% 超过观察到的最小总和(超过基线,如治疗期间未观察到总和降低),最小绝对值升高 5 mm。稳定(SD):不符合 CR、PR 或 PD。以(CR + PR)计算有效率,(CR + PR + SD)计算疾病控制率。

1.2.5 毒副反应评价 参照 WHO 抗肿瘤药物急性与亚急性毒副反应分度标准^[9],记录两组病人治疗期间粒细胞减少、恶心呕吐、外周神经毒性、手足综合征、口腔黏膜炎等相关毒副反应,并以 0~IV 度分度,以 III~IV 度为严重反应。比较两组毒副反应的发生率。

1.2.6 生存/生活质量评估 采用 SF-36 生存质量量表对两组病人的生活质量进行评估,量表共 36 个条目,每个问题的分相加即为病人得分,总分 145 分,得分越高表示病人生活质量越好。病人的生活质量提高评分 ≥ 20 分为生活质量改善,评分提高 0~10 分为生活质量稳定,评分不提高或减少为生活质量降低,改善率 = (改善 + 稳定)/病人人数 × 100%。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件包进行数据处理。普通计数资料组间比较采用 χ^2 检验或四格表 Fisher 精确概率法,等级资料则行秩和检验。计量资料采用均数加减标准差表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人的临床疗效 两组病人临床疗效比较情况见表 1,观察组病人临床治疗总有效率高于对照组($P = 0.097$)。

表 1 两组临床疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	30	2(6.7)	9(30.0)	11(36.7)	8(26.7)	11(36.7)
观察组	33	5(15.2)	14(42.4)	8(24.2)	6(18.2)	19(57.6)
Uc(χ^2)值			1.590			(2.754)
<i>P</i> 值			0.112			0.097

2.2 两组病人治疗期间的不良反应 见表 2,外周神经毒性、手足综合征、白细胞减少、恶心呕吐、腹泻等症状最为常见。其中,观察组病人口腔黏膜炎总发生率率低于对照组,差异有统计学意义(χ^2

表2 两组治疗期间不良反应发生率比较

不良反应	观察组(<i>n</i> = 33)			对照组(<i>n</i> = 30)		
	I ~ II/例(%)	III ~ IV/例(%)	合计/例	I ~ II/例(%)	III ~ IV/例(%)	合计/例
白细胞减少	18(54.5)	5(15.2)	23	18(60.0)	5(16.7)	23
血色素降低	8(24.2)	4(12.1)	12	12(40.0)	5(16.7)	17
血小板减少	7(21.2)	3(9.1)	10	8(26.7)	4(13.3)	12
肝功能损伤	6(18.2)	1(3.0)	7	6(20.0)	2(6.7)	8
恶心、呕吐	17(51.5)	2(6.1)	19	17(56.7)	2(6.7)	19
腹泻	16(48.5)	3(9.1)	19	16(53.3)	2(6.7)	18
外周神经毒性	20(60.6)	3(9.1)	23	23(76.7)	3(10.0)	26
手足综合征	20(60.6)	2(6.1)	22	22(73.3)	2(6.7)	24
口腔黏膜炎症	4(12.2)	1(3.0)	5	8(26.7)	6(20.0)	14

= 4.925, $P < 0.026$); 其他不良反应两组病人差异无统计学意义。

2.3 两组病人治疗后生活质量改善的情况 见表3, 观察组病人治疗后生活质量改善率(87.9%)高于对照组(73.3%)。

表3 两组治疗后生活质量改善率比较/例(%)

组别	例数	改善	稳定	降低	改善率
对照组	30	11(36.7)	11(36.7)	8(26.7)	22(73.4)
观察组	33	16(48.5)	13(39.4)	4(12.1)	29(87.9)
Uc(χ^2)值			1.302		(2.156)
P值			0.193		0.142

3 讨论

目前我国胃癌的发病率与死亡率均高于全球水平, 严重的危险人民生命和健康, 造成巨大的经济负担和损失^[10]。临床资料分析与相关研究发现, 胃癌起病相对隐匿, 临床症状相对不典型, 相关检查普及程度尚不高, 以至于至发现时, 许多病人已经进入进展期, 发生一定程度的侵袭和转移^[10-11]。随着现代医疗水平的提高, 对于胃癌的早期诊断也逐步精细, 同时提高病人的长期存活率和生活质量成为医学界较热门的话题^[12]。

化疗作为胃癌个体化多学科治疗的重要手段之一, 在临床治疗中的重要性逐步得到认同, 基础研究的进步也推进了化疗药物的发展。有研究报道^[13], 对围手术期胃癌病人施行新辅助化疗, 有助于病人生存率的提高。还有报道^[14]表明, 对进展期胃癌病人化疗后再行手术治疗, 有助于瘤体缩小, 减少瘤体周围组织水肿及瘤体与周围组织的粘连, 有效杀灭微游离的肿瘤细胞和小淋巴结转移灶, 减

少术后复发。临床上胃癌的化疗药物主要以卡培他滨、替吉奥、紫杉醇、奥沙利铂、伊立替康为主^[6]。荟萃分析研究结果^[15]发现, 联合化疗在一定程度上优于单药化疗。奥沙利铂联合卡培他滨联合化疗方案在胃癌治疗中的应用得到广泛认可, 并取得较好的临床疗效^[16-17]。本研究通过回顾性分析2014年1月—2015年2月收治的进展期胃癌病人临床资料, 比较XEOLX方案及SOX方案的临床疗效, 结果提示XEOLX方案临床疗效优于SOX方案。

本次研究结果显示, 对照组总体有效率36.7%, 显著低于观察组的57.6%。本研究结果与相关研究^[18-19]结果相近, 提示采用XEOLX对进展期胃癌疗效肯定, 在一定程度上有助于缓解病情进展, 延长病人的生存期。可能由于卡培他滨是一种由选择性活性的口服细胞毒性制剂, 能转化为具有细胞毒性的5-氟尿嘧啶, 其结构通过肿瘤相关性血管因子胸苷磷酸化酶在肿瘤所在部位转化而成, 对肿瘤细胞更加有针对性, 且两种药物联合作用, 可从不同机制来抑制肿瘤细胞的发展, 使病人的肿瘤得到很好的控制。本研究结果还显示, 观察组口腔黏膜炎症的发生率显著低于对照组, 可能是由于卡培他滨的细胞毒性只针对肿瘤细胞, 对周围组织损害较小。其余各项指标观察组与对照组差异无统计学意义, 与李远军等^[18]的荟萃分析结果相近。可能奥沙利铂的慢性神经毒性可能与其靶点位于脊神经后根神经节有关, 该部位具有丰富的感觉神经元, 并且缺乏血-脑脊液屏障的保护, 随着疗程进展与剂量累积损伤逐渐加重, 对病人的伤害都较大^[20]。同时, 观察组的生活质量改善程度也高于对照组, 差异有统计学意义, 结果提示奥沙利铂联合卡培他滨在进展期胃癌的治疗中具有较好的接受

度,有助于病人生活质量改善。

综上所述,奥沙利铂联合卡培他滨对进展期胃癌的治疗作用值得肯定,治疗过程中不良反应发生率较低,有助于改善病人预后。但由于本研究所涉及的病例数目较小,因此还需进一步加大样本量,进一步证实方案的有效性。此外,是否有优于两药联合方案的三药联合治疗方案,仍需我们进一步实践和探讨。

参考文献

[1] 杜敏,曾永庆,涂从银,等. 胃癌根治术后并发症及其危险因素分析[J]. 安徽医学,2016,37(6):693-696.

[2] 龚仁艳. 胃癌的中西医全科思维探析[J]. 亚太传统医药,2015,12(15):84-86.

[3] 周文杰,吴骏,张红宇,等. 卡培他滨联用奥沙利铂与奥沙利铂联合替吉奥治疗进展期胃癌的临床比较分析[J]. 肿瘤基础与临床,2015,28(5):405-409.

[4] 胡建昆,赵林勇,陈心足. 胃癌术后复发,转移的随访与监测[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(10):1082-1085.

[5] NISHIDA T, BLAY JY, HIROTA S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines [J]. *Gastric Cancer*,2016,19(1):3-14.

[6] WAGNER AD, MOEHLER M, GROTHE W, et al. Novel chemotherapy combinations for metastatic gastric adenocarcinoma (mAGC): An updated meta-analysis [C]. *Proceedings of the ASCO Annual Meeting Proceedings*,2015:125.

[7] 樊翠珍,初玉平,戴红. 卡培他滨联合奥沙利铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的对比研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2011,16(8):725-727.

[8] EISEN T, LOEMBE A, SHPARYK Y, et al. A randomised, phase II study of nintedanib or sunitinib in previously untreated patients with advanced renal cell cancer: 3-year results [J]. *British Journal of Cancer*,2015,113(8):1140-1147.

[9] KIM GM, JEUNG HC, RHA SY, et al. A randomized phase II trial

of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer [J]. *European Journal of Cancer*,2012,48(4):518-526.

[10] 郑朝旭,郑荣寿,陈万青. 中国 2009 年胃癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2013,22(5):327-332.

[11] 邱畅. CD44 联合 Prpc 作为胃癌干细胞的初步研究 [D]. 北京:中国人民解放军医学院,2015.

[12] 所剑,王大广,刘泽锋. 早期胃癌诊断和治疗 [J]. 中国实用外科杂志,2011,31(8):717-719.

[13] 王长明,沈丕杰,卫子然,等. 多西他赛,奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗对进展期胃癌的疗效 [J]. 药学服务与研究,2012,12(4):291-294.

[14] 程晓虎,项和平. 胃癌患者检测细胞质胸苷激酶的临床意义 [J]. 安徽医药,2015,19(8):1571-1573.

[15] 姜永生,王芙蓉. 卡培他滨单药与联合用药治疗老年晚期胃癌的对比研究[J]. 中国医院药学杂志,2016,33(6):467-470.

[16] ZHAO Q, LI Y, TIAN Y, et al. Histological complete response after neoadjuvant XELOX in advanced gastric carcinoma [J]. *Hepato-gastroenterology*,2013,60(123):638-640.

[17] NOH SH, PARK SR, YANG HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*,2014,15(12):1389-1396.

[18] 李远军,邢娟,吴翰昌,等. 奥沙利铂联合替吉奥 (SOX) 与奥沙利铂联合卡培他滨 (XELOX) 治疗中国进展期胃癌患者的 Meta 分析 [J]. 中国生化药物杂志,2015,36(5):56-60.

[19] 陆文,刘燕,邵丽华,等. 奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床观察 [J]. 实用医学杂志,2011,27(2):295-297.

[20] SITTL R, LAMPERT A, HUTH T, et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype NaV1.6-resurgent and persistent current [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*,2012,109(17):6704-6709.

(收稿日期:2016-08-15,修回日期:2016-11-23)



《安徽医药》要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26, \chi^2 = 4.48, F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。