

替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性研究

宁洁,焦洋,李敏,刘萍萍,马泰,熊福星,顾康生

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

摘要:**目的** 观察替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性。**方法** 选取确诊为晚期结直肠癌患者 58 例,按随机数字表法分为替吉奥联合奥沙利铂(SOX)组 29 例及 mFOLFOX6 组 29 例,SOX 组:奥沙利铂 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注 2 h,第 1 天。根据体表面积选择替吉奥给药剂量(体表面积 $< 1.25 \text{ m}^2$,40 mg,每日 2 次; $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$,50 mg,每日 2 次; $> 1.5 \text{ m}^2$,60 mg,每日 2 次),早晚餐后口服,连续给药 14 d,停药 7 d;每 3 周重复。mFOLFOX6 组:奥沙利铂 $85 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,静滴 2 h,第 1 天;亚叶酸钙 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,使用奥沙利铂后静滴 2 h,第 1 天;5-氟尿嘧啶 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静推,第 1 天,随后 2 400 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 持续静滴 46 h,每 2 周重复。SOX 组及 mFOLFOX6 组均每 6 周进行疗效评价,每周期进行安全性评价,两组患者均接受随访评估一线治疗无进展生存时间(PFS)。**结果** SOX 组客观反应率(ORR)率为 31%,疾病控制率(DCR)率为 82.8%,中位 PFS 为 6.1 个月;mFOLFOX6 组 ORR 率 34.5%,DCR 率 86.2%,中位 PFS 为 6.8 个月,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良反应发生率相当,多为 I ~ II 级,可耐受。但 SOX 组 III ~ IV 级血小板减少发生率明显高于 mFOLFOX6 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** SOX 方案治疗晚期结直肠癌患者与 mFOLFOX6 方案相比,疗效相当,且口服便捷,可院外给药,有利于提高生活质量。但其 III ~ IV 级血小板减少发生率高于 mFOLFOX6 组,长程给药需注意监测血常规。

关键词:晚期结直肠癌;化疗;替吉奥;奥沙利铂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.032

Efficacy and safety of s-1 and oxaliplatin (SOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer

NING Jie, JIAO Yang, LI Min, LIU Pingping, MA Tai, XIONG Fuxing, GU Kangsheng

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract:**Objective** To compare the efficacy and safety of s-1 and oxaliplatin(SOX) as the first-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer(ACC). **Methods** Patients with ACC and no prior chemotherapy were randomly assigned into SOX group ($n = 29$) and mFOLFOX6 group ($n = 29$). In SOX group oxaliplatin ($130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) was administered on day 1, iv 2 h, plus postprandial oral administration of S-1 (40-60mg twice daily according to body surface area(40 mg twice daily if $\text{BSA} < 1.25 \text{ m}^2$; 50 mg twice daily if $1.25 \text{ m}^2 \leq \text{BSA} \leq 1.5 \text{ m}^2$; and 60 mg twice daily if $\text{BSA} > 1.5 \text{ m}^2$), on days 1-14, repeated every 3 weeks. In mFOLFOX6 group oxaliplatin $85 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ was administered on day 1, iv 2 h, plus a 2-hour infusion of LV ($400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) followed by a 5-fluorouracil($400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) on day 1 and 5-fluorouracil 46-hour infusion (2 400 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$), repeated every 2 weeks. Response assessment was done every 6 weeks in both groups, and safety assessment was done every cycle. All patients received follow-up to assess the first-line progression-free survival (PFS). **Results** The objective response rates, disease control rates and median PFS were 31% vs 34.5%, 82.8% vs 86.2%, and 6.1 months vs 6.8 months in SOX group and mFOLFOX6 group respectively. There were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Major treatment-related adverse events were grade I - II in intensity in the two groups, both well-tolerated and the difference was not statistically significant. However, grade III - IV thrombocytopenia ($P < 0.05$) were more frequent in SOX group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** This study demonstrates that SOX is as effective as mFOLFOX6 in treating patients with ACC. Oral administration of SOX can improve the patients' quality of life. However, because of the high incidence rate of thrombocytopenia, blood routine examination monitoring is recommended during SOX treatment.

Key words: Advanced colorectal cancer; Chemotherapy; S-1; Oxaliplatin

结直肠癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,其发病率居全球恶性肿瘤的第三位,

通信作者:顾康生,男,主任医师,博士生导师,研究方向:消化道肿瘤、淋巴瘤等恶性肿瘤的临床诊疗与基础研究工作, E-mail:13805692145@163.com

2012 年约有 140 万新增患者,69.4 万死亡患者^[1]。由于早期症状表现无特异性,初诊患者中约有 40% 已有转移,而根治术后患者约有 25% 最终会出现远处转移。对于晚期结直肠癌患者,仅有少部分患者能够通过转化治疗获得根治机会,大部分患者的治

疗目的仍然是延长生存,改善生活质量,姑息性化疗是治疗的主要手段。在转移性结直肠癌的一线治疗中,标准的一线化疗方案是奥沙利铂或伊立替康联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)持续静脉泵入联合和亚叶酸钙的 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案^[2]。但是,5-Fu 静脉持续输入的给药方式容易造成静脉炎,使用不够便捷。虽然可通过中心静脉置管或是输液港进行泵入给药,但需要进行有创性操作,增加了医疗费用,且增加了局部感染及血栓形成风险。替吉奥(S-1)是新一代氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,具有口服给药便捷,能够改善生活质量等优点。日本于 2003 年批准替吉奥用于晚期结直肠癌患者的治疗,但欧美等国家尚未获得批准。国内已有一些小样本研究^[3-4]表明 S-1 可用于治疗晚期结直肠癌患者,但仍缺乏大型、随机、多中心对照研究数据。因此我们开展了本研究,比较替吉奥联合奥沙利铂(SOX)方案对照 mFOLFOX6 方案一线治疗中国晚期结直肠癌患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2016 年 10 月安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科收治的经组织病理学确诊的晚期结直肠癌患者 58 例。其中男性 35 例,女性 23 例,年龄 24~76 岁,中位年龄 58 岁;确诊复发转移后未行姑息性化疗或初诊晚期患者;按照 RECIST1.1 版标准,有明确可测量的肿瘤病灶;预计生存时间 > 3 个月;体力状况评分(ECOG) ≤ 2 分;入组时具有良好的骨髓及肝肾功能;本研究经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准,自愿入组本研究且依从性良好(伦理编号:2012-02-03)。

1.2 治疗方法 采用随机数字表方法将符合入选标准的患者随机分入 SOX 组(29 例)或 mFOLFOX6 组(29 例)。SOX 组:奥沙利铂 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 2 h, 第 1 天;根据体表面积选择替吉奥给药剂量(体表面积 < 1.25 m^2 , 40 mg, 每日 2 次; $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$, 50 mg, 每日 2 次; $> 1.5 \text{ m}^2$, 60 mg, 每日 2 次),早晚餐后口服,连续用药 14 d,停药 7 d;每 3 周重复。mFOLFOX6 组:奥沙利铂 $85 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静脉滴注 2 h, 第 1 天;亚叶酸钙 $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 使用奥沙利铂后静滴 2 h, 第 1 天;5-Fu $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静推, 第 1 天,随后 $2400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 持续静滴 46 h, 每 2 周重复。两组均每 6 周进行疗效评价,治疗至肿瘤进展或出现不可耐受的毒副反应为止。研究期间可常规给予止吐预防措施。

1.3 评价标准 采用 RECIST 1.1 版标准^[5]进行

疗效评价,包含靶病灶及非靶病灶评估。通常选取可测量病灶数目最多 5 个,每个器官最多选择 2 个作为靶病灶,评价标准如下:完全缓解(CR):所有目标病灶消失,任何病理淋巴结的短轴值必须 < 10 mm;部分缓解(PR):靶病灶长径总和与基线相比缩小 ≥ 30%;疾病进展(PD):靶病灶长径总和与基线相比增加 ≥ 20% 或出现新病灶;疾病稳定(SD):靶病灶长径总和与基线相比有缩小但未达 PR 或有增加但未达到 PD。非靶病灶的评价标准如下:CR:所有非目标病灶消失、且肿瘤标记物水平降至正常水平,所有淋巴结短轴值 < 10 mm;非 CR/非 PD:持续存在一个或多个非目标病灶,和(或)肿瘤标记物水平持续高于正常值;PD:非目标病灶的明确进展和(或)出现新病灶。再进行总体疗效评价。

客观反应率(ORR)指经过治疗疗效评价为 CR 和 PR 患者占总体可评价患者的百分率;疾病控制率(DCR)指经过治疗疗效评价为 CR、PR 和 SD 患者占总体可评价患者的百分率;无进展生存时间(PFS),定义为自随机分组开始到任何有记录的肿瘤进展,或任何原因引起死亡的时间间隔。采用 CTCAE4.0^[6]标准进行安全性评估。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。观测主要资料为一般计数数据,组间差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。采用 Kapla-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料的比较 SOX 组及 mFOLFOX6 组各 29 例,两组患者在年龄、性别比例、体力评分标准(ECOG)评分、原发灶部位、分化程度、转移部位、转移器官数目等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性,具体数据见表 1。

2.2 近期疗效评价 SOX 组 29 例患者中,疗效评价 CR 患者 1 例,PR 患者 8 例,SD 患者 15 例,PD 患者 5 例,中位接受化疗周期数为 5 个(2~8 个周期);mFOLFOX6 组 29 例患者中,疗效评价 CR 患者 1 例,PR 患者 9 例,SD 患者 15 例,PD 患者 4 例,中位接受化疗周期数为 8 个(2~14 个周期);SOX 组及 mFOLFOX6 组 ORR 分别为 31.0% (9/29) 和 34.5% (10/29),DCR 分别为 82.8% (24/29) 和 86.2% (25/29),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 中位 PFS 时间 中位随访 20 个月,SOX 组中位 PFS 为 6.1 个月(95% CI: 5.6~6.4),mFOLFOX6 组中位 PFS 为 6.8 个月(95% CI: 5.2~6.8),经 Log-rank 检验,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	SOX 组 (n = 29)	mFOLFOX6 组 (n = 29)	$\chi^2(U_c)$ 值	P 值
中位年龄/岁	59 (29 ~ 76)	57 (24 ~ 75)	(0.796)	0.426
性别/例 (%)			1.801	0.283
男	20 (69.0)	15 (51.7)		
女	9 (31.0)	14 (48.3)		
原发灶部位/例 (%)			0.346	0.893
左半结肠	7 (24.1)	9 (31.0)		
右半结肠	10 (34.5)	9 (31.0)		
直肠	12 (41.4)	11 (37.9)		
ECOG 评分/例 (%)			(0.902)	0.785
0 分	2 (6.9)	3 (10.3)		
1 分	23 (79.3)	24 (82.8)		
2 分	4 (13.8)	2 (6.9)		
分化程度/例 (%)			(1.300)	0.556
高分化	1 (3.4)	2 (6.9)		
中分化	14 (48.3)	17 (58.6)		
低分化或未分化	14 (48.3)	10 (34.5)		
有无肝转移/例 (%)			1.289	0.256
有	22 (75.9)	18 (62.1)		
无	7 (24.1)	11 (37.9)		
疾病状态/例 (%)			0.075	1.000
根治术后复发	10 (34.5)	11 (37.9)		
晚期	19 (65.5)	18 (62.1)		
转移器官数目/例 (%)			(1.252)	0.535
1 个	8 (27.6)	12 (41.4)		
2 个	13 (44.8)	11 (37.9)		
≥3 个	8 (27.6)	6 (20.7)		

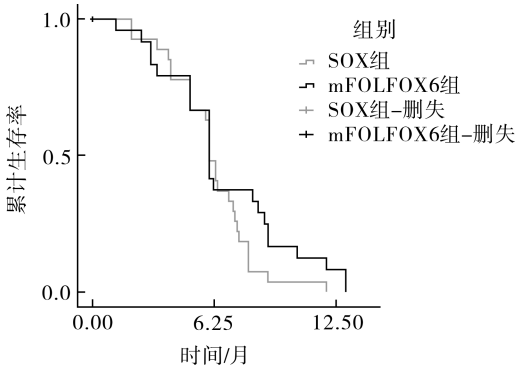


图1 两组 PFS 曲线

2.4 不良反应 两组不良反应发生情况见表2。多为Ⅰ~Ⅱ级,无Ⅳ级不良反应,无治疗相关性死亡患者。两组总体不良反应发生率相当。SOX 组Ⅲ级血小板减少发生率超过 mFOLFOX6 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。7 例因血小板减少调整了化疗药物剂量,血小板减少多出现在 SOX 方案化疗的第4~5 周期。1 例因消化道反应进行减量。4 例患者因血小板减少超过 14 d 仍未恢复至Ⅰ级或正常退出临床试验。mFOLFOX6 组有 2 例患者因中性粒细胞减少调整化疗药物剂量,1 例患者因重度疲乏无法耐受治疗而退出。SOX 组白细胞减少、高胆红素血症、腹泻及手足综合征的发生率略高于 mFOLFOX6 组。mFOLFOX6 组神经毒性、乏力、纳差的发生率略高于 SOX 组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

5-Fu 类及奥沙利铂均为治疗结直肠癌的基石类药物。晚期结直肠癌标准的一线化疗方案为 5-Fu 类(静脉或是口服卡培他滨)联合奥沙利铂或是伊立替康。患者经过标准的一线方案化疗,其中位生存期约在 17~20 个月^[2]。在化疗基础上联合靶向治疗,其中位生存期可至 20~35 个月^[7]。文献报道,接受 FOLFOX 方案一线治疗患者的中位 PFS

表2 两组患者的不良反应比较

不良反应	SOX 组 (n = 29)					mFOLFOX6 组 (n = 29)					χ^2 值	P 值
	I	II	III	IV	发生率/%	I	II	III	IV	发生率/%		
白细胞减少	6	6	0	0	41.4	5	3	1	0	31.0	—	0.551
中性粒细胞减少	6	6	1	0	44.8	3	3	2	0	27.6	3.056	0.468
血小板减少	4	3	7	0	48.3	0	2	1	0	10.3	13.796	0.006
高胆红素血症	6	1	0	0	24.1	3	0	0	0	10.3	—	0.297
乏力	3	5	0	0	27.6	3	6	2	0	37.9	3.095	0.596
纳差	3	3	0	0	23.7	3	4	2	0	31.0	3.125	0.581
腹泻	4	1	1	0	20.7	4	0	0	0	13.8	—	0.850
手足综合征	4	1	0	0	17.2	2	0	0	0	6.9	—	0.423
神经毒性	2	1	1	0	13.8	6	4	0	0	34.5	5.114	0.123

注:“—”表示精确概率检验。

约在 9 个月左右^[8]。本研究中 mFOLFOX 组一线化疗的 ORR 为 34.5%, DCR 为 86.2%, 中位 PFS 为 6.8 个月, 较上述研究报道中位 PFS 短, 但同国内一些研究结果类似^[3]。mFOLFOX6 组最常见的不良反应为骨髓抑制、纳差、疲乏及神经毒性, 同既往的研究结果类似^[3,8]。

2012 年韩国开展了首项 SOX 方案对照 XELOX 方案一线治疗晚期结直肠癌疗效的 III 期临床研究, 其中 SOX 组共纳入 168 例患者, XELOX 组共纳入 172 例患者, 两组的 ORR 分别为 47% 和 36%, 两组中位 PFS 分别为 8.5 个月和 6.7 个月, 差异无统计学意义^[9]。Yamada 等^[10]开展的 SOFT 研究表明, 一线治疗采用贝伐单抗联合 SOX 方案其一线 PFS 不劣于贝伐单抗联合 FOLFOX, 两组的中位 PFS 分别为 11.7 个月及 11.5 个月, 两组的不良反应均可控。以上研究结果表明 SOX 方案或贝伐单抗联合 SOX 方案可作为晚期结直肠癌的一线治疗方案。但在我国尚缺乏大型的随机对照研究来探讨验证 SOX 方案治疗中国晚期结直肠癌患者的疗效及安全性。

本研究发现 SOX 组 ORR 为 31.0%, DCR 为 82.8%, 中位 PFS 为 6.1 个月, 不劣于 mFOLFOX6 组疗效, 但差异无统计学意义。两组不良反应发生率相当, 多为 I ~ II 级可耐受。但 SOX 组有 7 例患者出现 III 级血小板减少 (24.1%), 明显高于 mFOLFOX6 组。有 4 例患者因血小板下降超过 14 d 仍未恢复至 I 级或正常退出本研究。血小板减少多发生在 SOX 方案化疗的第 4 ~ 5 周期。查阅相关文献, 2012 年韩国开展的 SOX 对照 XELOX 一线治疗晚期结直肠癌 III 期临床研究表明, SOX 组与 XELOX 组 III ~ IV 级血小板减少发生率分别为 22% 及 7%^[9]。国外有 I / II 期临床研究表明, 32 例采用 SOX 方案治疗的晚期结直肠癌患者中, 有 8 例患者 (25%) 因血液学毒性超过 2 周仍不能恢复导致治疗中断^[11]。Yamazaki 等^[12]研究表明采用 SOL (替吉奥 + 奥沙利铂 + 亚叶酸钙) 方案一线治疗晚期结直肠癌, 14 例患者有 6 例因血液学毒性包括中性粒细胞减少及血小板减少导致治疗中断。采用 SOX 方案治疗其他类型肿瘤的研究亦表明其 III ~ IV 级血小板减少发生率在 13% ~ 28%^[11,13-14]。以上报道结果与本研究结果类似。本研究结果表明血小板减少可能为 SOX 方案的剂量限制性毒性, 但并未发现出血等由于血小板减少导致的严重并发症。

本研究发现 SOX 组 III ~ IV 级血小板减少发生率高, 不同于国内一些研究结果。一项 Meta 分析纳

入了 1 625 名晚期结直肠癌患者, 其中 820 名患者采用含 S-1 方案化疗, 805 名患者采用氟尿嘧啶为基础方案化疗, 结果表明两组的 ORR、DCR 及一年生存率、两年生存率、PFS、OS 均相当, 含 S-1 化疗方案安全性更高^[13]。出现差异的原因考虑为: 本研究中血小板减少发生多出现在接受 SOX 化疗的第 4 ~ 5 周期, 提示与化疗药物的累积剂量相关。其次可能是由于替吉奥代谢的关键酶 CYP2A6 存在单核苷酸多态性导致替吉奥疗效及毒性在不同的人群之间存在差异。本研究发现 SOX 治疗组高胆红素血症发生率略高于 mFOLFOX6 组 (24.1% vs 10.3%), 但差异无统计学意义。在替吉奥治疗其他类型肿瘤中亦观察到了类似的现象。比如替吉奥对照卡培他滨单药三线治疗晚期乳腺癌的研究表明替吉奥组高胆红素血症发生率较卡培他滨组更高^[15]。替吉奥治疗晚期胃癌的研究结果亦表明, 相对于 5-Fu 联合化疗方案, 替吉奥联合化疗组高胆红素血症发生率明显增高, 约 9.2% ~ 25.6%^[16]。替吉奥治疗晚期结直肠癌导致高胆红素血症目前国内少有研究关注。但 SOX 组患者出现的高胆红素血症多为 I ~ II 级, 无需调整剂量, 经过保肝对症处理能改善, 提示高胆红素血症是安全可控的。

综上所述, 本研究认为, 对于晚期结直肠癌患者一线治疗采用 SOX 方案, 其 ORR 及中位 PFS 同 mFOLFOX6 方案相当, 并具有口服便捷、可院外给药等优点。但两组方案毒性谱稍有不同, SOX 组 III ~ IV 级血小板减少发生率更高, 高胆红素血症多见, 需引起临床警惕。但由于本次研究纳入病例数较少, 观察时间较短, 本研究与其他研究之间的差异也需要未来扩大样本量来进一步探索研究。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] O'NEIL BH, GOLDBERG RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials[J]. Oncologist, 2008, 13(10): 1074-1083.
- [3] 谢猛, 马福, 李洪渊. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期大肠癌的临床观察[J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(2): 159-161.
- [4] 孔天东, 朱眉, 高伟艳, 等. 晚期大肠癌 SOX 与 FOLFOX4 方案一线化疗对生存质量影响随机对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(18): 1445-1450.
- [5] THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAEUER EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.